

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Prevalencia de hiponatremia en pacientes con  
nutrición parenteral. Morbimortalidad asociada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Emilia Gómez Hoyos**

DIRECTORES

**Isabelle Runkle de la Vega  
Miguel Ángel Rubio Herrera  
Alfonso Luis Calle Pascual**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL :**

**PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN PACIENTES  
CON NUTRICIÓN PARENTERAL. MORBIMORTALIDAD  
ASOCIADA.**

Presentada por Emilia Gómez Hoyos para optar al grado de doctor por  
la Universidad Complutense

Dirigida por:

Dra. Isabelle Runkle de la Vega  
Dr. Miguel Angel Rubio Herrera  
Dr. Alfonso Luis Calle Pascual

**MADRID 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL :**

**PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN PACIENTES  
CON NUTRICIÓN PARENTERAL. MORBIMORTALIDAD  
ASOCIADA.**

Presentada por Emilia Gómez Hoyos para optar al grado de doctor por  
la Universidad Complutense

Dirigida por:

Dra. Isabelle Runkle de la Vega  
Dr. Miguel Angel Rubio Herrera  
Dr. Alfonso Luis Calle Pascual

**MADRID 2015**



A mis padres

A Alberto



## **AGRADECIMIENTOS**

A todas aquellas personas que de manera desinteresada han colaborado en este proyecto. En especial a mis directores de tesis los profesores doctores Isabelle Runkle, Miguel Ángel Rubio y Alfonso Calle. Sin su ayuda esta tesis nunca hubiese visto la luz.

Este trabajo tampoco hubiera sido posible sin el apoyo metodológico de Nayade Del Prado y los consejos de la Dra. Pilar Matía.

A mi maestra y amiga Isabelle, por trasmitirme su conocimiento y entusiasmo por la hiponatremia y por otros tantos temas endocrinos. A Martín, compañero de residencia, por su amistad y generosidad para compartir siempre todo lo aprendido.

A la Dra. De Miguel, tutora de residentes, y a todos los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, que con ilusión participaron y fueron un gran ejemplo en mi formación como médico especialista. En particular, a los residentes por su gran compañerismo y amistad.

A mis co-residentes y residentes mayores de Medicina Interna con quienes compartí mis primeros años de residencia y de los que guardo un gran recuerdo.

A mis actuales compañeros y amigos del Servicio de Endocrino y Nutrición del Hospital Clínico de Valladolid, médicos y equipo de enfermería, por su gran ayuda en el día a día y por todo su cariño. En especial a Daniel y a Gonzalo, por sus consejos y apoyo en la recta final de esta tesis.



A mis padres y abuelos, por trasmitirme su capacidad incansable de trabajo y sacrificio, por toda su ayuda y cariño incondicionales. A mi hermano, Jesús, por estar ahí cuando lo he necesitado.

A Alberto, mi gran compañero, por cuidarme cada día y estar siempre a mi lado.

# ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras

Índice de tablas

Abreviaturas

<b>Summary .....</b>	<b>21</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>31</b>
<b>1. Antecedentes y estado actual del tema .....</b>	<b>37</b>
1.1 Fisiología del agua y el sodio en el ser humano.....	39
1.1.1 Distribución del agua corporal.....	39
1.1.2 Distribución del balance de agua y sodio .....	40
1.1.3 Papel del riñón en el equilibrio hídrico .....	43
1.2 Fisiopatología de la hiponatremia.....	45
1.2.1 Secreción de ADH .....	46
1.2.2 Regulación osmótica de la ADH .....	48
1.2.3 Regulación no osmótica de la ADH .....	51
1.3 Epidemiología de la hiponatremia .....	58
1.3.1 Hiponatremia asociada al hospital .....	58
1.3.2 Hiponatremia en condiciones especiales .....	64
1.3.3 Hiponatremia ambulatoria .....	69
1.4 Morbimortalidad asociada a la hiponatremia .....	69
1.4.1 Mortalidad .....	69
1.4.2 Estancia media y reingresos .....	77
1.4.3 Costes asociados.....	78
1.5 Manifestaciones clínicas de la hiponatremia .....	79
1.6 Diagnóstico y etiología de la hiponatremia .....	81
1.6.1 Detección de la hiponatremia.....	81

1.6.2 Clasificación de la hiponatremia .....	83
1.6.3 Diagnóstico diferencial y etiología.....	85
1.7 Tratamiento de la hiponatremia .....	88
1.7.1 Tratamiento de la hiponatremia grave .....	89
1.7.2 Tratamiento de la hiponatremia no grave .....	91
1.8 Nutrición artificial por vía parenteral .....	93
1.8.1 Definición .....	93
1.8.2 Indicaciones y contraindicaciones.....	94
1.8.3 Cálculo de los requerimientos y composición de la NP .....	95
1.8.4 Seguimiento y monitorización .....	99
1.8.5 Principales complicaciones .....	100
1.9 Justificación de la presente tesis doctoral .....	104
<b>2. Hipótesis y objetivos .....</b>	<b>107</b>
2.1 Hipótesis .....	109
2.2 Objetivos.....	109
2.2.1 Objetivo principal.....	109
2.2.2 Objetivos secundarios .....	109
<b>3. Material y métodos .....</b>	<b>111</b>
3.1 Diseño del estudio .....	113
3.2 Tamaño muestral.....	113
3.3 Población a estudio .....	113
3.4 Proceso de selección.....	114
3.5 Variables incluidas.....	115
3.5.1 Variables principales .....	115
3.5.2 Variables secundarias .....	119
3.5.3 Variables terciarias.....	123
3.6 Estudio estadístico.....	124
<b>4. Resultados .....</b>	<b>127</b>
4.1 Características generales de ambos grupos .....	129

4.2	Análisis de las variables principales en ambos grupos .....	132
4.3	Características basales de los pacientes con NP.....	140
4.4	Natremia e hiponatremia corregida por PT.....	147
4.5	Natremia e hiponatremia en el periodo con la NP .....	149
4.6	Natremia e hiponatremia en el periodo de hospitalización .....	155
4.7	Papel de la fórmula de NP y otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollo de la hiponatremia tras el inicio de la NP.....	159
4.8	Papel de la natremia e hiponatremia en la mortalidad .....	163
4.9	Papel de la natremia e hiponatremia en la estancia media .....	167
4.10	Papel de la natremia e hiponatremia en los reingresos.....	169
<b>5.</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>173</b>
5.1	Discusión general .....	175
5.2	Frecuencia de hiponatremia en el grupo con nutrición parenteral y comparación con la de su grupo control.....	179
5.3	Frecuencia de hiponatremia con la natremia sérica y la natremia corregida por PT en pacientes con NP.....	183
5.4	Comportamiento de la natremia e hiponatremia en pacientes con NP .	186
5.5	Papel de la fórmula de NP y otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollado de hiponatremia tras el inicio de la NP.....	190
5.6	Papel de la natremia e hiponatremia en la mortalidad, estancia media y reingreso en los pacientes con NP .....	194
<b>6.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>203</b>
<b>7.</b>	<b>Consideraciones finales .....</b>	<b>207</b>
<b>8.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>211</b>
<b>9.</b>	<b>Anexo .....</b>	<b>225</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Cambios de la osmolalidad en orina, función de la acción de la ADH .....	44
2. Eliminación renal de agua libre de electrolitos, en función de la excreción diaria de soluto .....	45
3. Corte transversal del eje hipotálamo-hipofisario .....	47
4. Acciones de la ADH a nivel renal .....	50
5. Diferencia entre la secreción de ADH en respuesta a incremento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático .....	52
6. Relación entre la osmolalidad plasmática y la secreción de ADH, en base al estado de la volemia .....	53
7. Tipos de SIADH (A,B, C y D) en función de la respuesta de niveles circulante de ADH a la infusión de suero salino hipertónico.....	56
8. Asociación entre nivel natremia al ingreso y mortalidad intrahospitalaria (Wald) .....	72
9. Asociación entre el nivel de natremia y mortalidad intrahospitalaria (Chawla) .....	73
10. Asociación entre el nivel de natremia y mortalidad intrahospitalaria ajustado por edad, sexo y diabetes .....	74
11. Distribución de las fracciones líquida y sólida del suero, en sueros hipo-, normo- e hiper-proteico .....	82
12. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por grado de comorbilidad según la puntuación del índice de Charlson .....	132
13. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por rango de natremia al ingreso .....	133
14. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por rango de natremia al alta .....	134
15. Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por diagnósticos agrupados .....	137
16. Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por dos categorías diagnósticas.....	138

17. Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por servicio de hospitalización .....	139
18. Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia con NP por servicio de hospitalización .....	141
19. Distribución porcentual de los pacientes en función del diagnóstico clínico por el cual se indicó la NP .....	143
20. Distribución porcentual de los pacientes en función de la duración de la NP .....	144
21. Distribución porcentual de pacientes con NP por grado de desnutrición en función de la puntuación del CONUT .....	146
22. Distribución porcentual de los pacientes con y sin hiponatremia por grupo de patología .....	151
23. Distribución porcentual de los pacientes con y sin hiponatremia por causa clínica de indicación de la NP .....	152
24. Distribución de las determinaciones de natremia por rangos, en función de la duración de la NP .....	153
25. Porcentaje de pacientes con hiponatremia en cada intervalo de duración de la NP, previa o de nuevo desarrollo.....	154
26. Distribución de la natremia por rangos al ingreso y al alta de los pacientes con NP .....	156
27. Percentiles, valores mínimo y máximo de las natremias de cada uno de los pacientes con NP durante la hospitalización .....	157
28. Frecuencia de hiponatremia en el valor mínimo, máximo y los percentiles de todas las natremias séricas de cada individuo durante el ingreso .....	158
29. Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo hiponatremia por grado de comorbilidad de Charlson.....	160
30. Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia por grado de desnutrición en función de la puntuación en CONUT .....	160
31. Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia por grupo de patología.....	161

32. Percentiles, valores mínimo y máximo de las natremias durante la hospitalización de pacientes fallecidos y no fallecidos .....	164
33. Distribución porcentual de los pacientes del grupo control y con NP en función de la mortalidad.....	166
34. Percentiles, valores mínimo y máximo de las natremias durante la hospitalización de pacientes con estancia media superior e inferior a 30 días .....	167
35. Natremia al alta en función del reingreso posterior .....	170
36. Natremia al alta en función de uno o más reingresos .....	171



## ÍNDICE DE TABLAS

1. Diferencia entre los mecanismos que regulan el metabolismo del agua y del sodio .....	42
2. Tasa de hiponatremia al ingreso y desarrollada en el hospital en razón de su intensidad.....	61
3. Razón de riesgo para hiponatremia por edad respecto a pacientes menores de 40 años .....	63
4. Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia.....	70
5. Diagnóstico diferencial entre hiponatremia hiper-, normo- e hipovolémica en base a la exploración física .....	84
6. Causas de hiponatremia hiper- e hipovolémicas.....	85
7. Principales causas de SIADH.....	88
8. Tratamientos para el SIADH y sus indicaciones.....	92
9. Tratamiento de la hiponatremia en pacientes con NP .....	93
10. Principales indicaciones de la NP.....	95
11. Controles clínicos recomendados durante la administración de la NP....	99
12. Controles analíticos recomendados durante la administración de la NP .....	100
13. Edad y sexo en el grupo control y con NP.....	129
14. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por diagnóstico principal .....	130
15. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por patología general.....	130
16. Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por servicio médico de hospitalización.....	131
17. Natremia al ingreso y al alta de los pacientes del grupo control y con NP .....	132
18. Frecuencia de hiponatremia en los pacientes del grupo control y con NP .....	135

19. Hiponatremia en función del grupo, pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control.....	136
20. Distribución de pacientes con NP por diagnóstico principal .....	142
21. Composición de la fórmula de NP .....	145
22. Natremia sérica y corregida por PT al inicio de la NP y nadir .....	148
23. Hiponatremia al inicio y adquirida durante la administración de la NP..	148
24. Variables demográficas, comorbilidad y desnutrición en pacientes con y sin hiponatremia .....	150
25. Frecuencia de hiponatremia en función de los intervalos de duración de la NP .....	154
26. Natremia y porcentaje de hiponatremia al ingreso y al alta de los pacientes con NP.....	156
27. Edad, sexo, desnutrición por IMC, puntuación en el índice de Charlson y CONUT en los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP .....	159
28. Volumen, osmolaridad, cantidad de sodio y osmoles aportados por la NP en pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia.....	162
29. Mortalidad en función de la presencia de hiponatremia en el mínimo, máximo y percentiles de la natremia intraindividual .....	165
30. Mortalidad en función del grupo, pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control .....	166
31. Estancia media inferior a 30 días en función de la presencia de hiponatremia en mínimo, máximo y percentiles de la natremia intraindividual.....	168

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADH	Hormona antidiurética del humano
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AVP	Arginina vasopresina
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
Ca	Calcio
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DE	Desviación estándar
dl	decilitro
FC	Frecuencia cardiaca
GABA	Ácido gamma aminobutírico
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HR	Hazard Ratio
HSA	Hemorragia subaracnoidea
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
ISE	Potenciometría indirecta con electrodos selectivos
K	Potasio
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos
KU	Potasio en orina
L	Litro
m	metro
mcg	Microgramos
MD	Método directo
Mg	Magnesio
mg	Miligramos

MI	Método indirecto
ml	Mililitros
mmol	Milimoles
mOsm	Miliosmoles
NaPT	Natremia sérica corregida por PT
NaS	Natremia sérica
NEO	Neoplasia
NP	Nutrición parenteral
NaU	Sodio en orina
OR	Odds ratio
OsmP	Osmolalidad plasmática
OsmU	Osmolalidad en orina
P	Fósforo
PA	Presión arterial
PT	Proteínas totales
PVY	Presión venosa yugular
RR	Riesgo relativo
Sde	Síndrome
SDO	Síndrome de desmielinización osmótica
SIADH	Síndrome de secreción inapropiada de ADH
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SRAA	Sistema renina angiotensina-aldosterona
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VCE	Volumen circulante efectivo
VGS	Valoración global subjetiva
Zn	Zinc



# Summary



## Background

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in clinical practice. Patients with hyponatremia present high morbimortality rates. The prevalence of hyponatremia among hospitalized patients has been found to vary from 30 to 42%, when defined as a serum sodium level (SNa) below 136 mmol/L, and to be 19.7% when defined as a SNa below 135 mmol/L. In these patients, hyponatremia is most often present at admittance, and is mild (SNa between 130 and 134 mmol/L). However, when hyponatremia is hospital-acquired, it is more often moderate or severe.

Several studies have found a high mortality rate in hospitalized hyponatremic patients as compared with those presenting normal SNa. Such is the case in patients with severe hyponatremia (SNa < 120-125 mmol/L) as well as in mild forms. Minor descents in SNa of the order of 4 to 5 mmol/L are already accompanied by an increased mortality rate. In fact, some authors have detected a minimum mortality rate in patients with SNa between 138–142 mmol/L, postulating these levels as representing strict eunatremia. Hyponatremic patients also have longer hospital lengths-of-stay, as well as a higher readmissions rate.

Hyponatremia is a consequence of an alteration in water metabolism, most often due to a reduced renal capacity to eliminate free water (antidiuresis), secondary to a non-osmotic increase in the secretion of Arginine Vasopressin (AVP), the Antidiuretic Hormone (ADH) of humans. This increase can be induced by physiologic stimuli (post-surgical stress, pain, nausea...) or by non-physiologic, inappropriate AVP secretion (the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion or SIADH). The combination of persistent AVP secretion together with increased oral or parenteral fluid intake results in plasmatic hypoosmolality, and induction or exacerbation of hyponatremia.



This combination of AVP secretion and increased fluid intake is often seen in hospitalized subjects, and could be particularly frequent in patients receiving parenteral nutrition (PN). Patients can need parenteral nutrition following major gastrointestinal (GI) surgery (tumors, intestinal obstruction or ischemia ...) or due to other GI disorders that require bowel rest (vomiting, diarrhea). In these disorders physiologic non-osmotic stimuli of AVP secretion, such as pain, nausea, and post-surgical stress, are often present. Furthermore, the administration of medication that can potentially induce SIADH is frequent. And head-and-neck as well as GI tumors can induce SIADH secondary to ectopic AVP secretion. All of these situations are characterized by antidiuresis. The increase in intravenous fluid intake due to the administration of PN can result in marked descents in SNa. Hyponatremia can be further exacerbated by extrarenal sodium loss due to fistulae, drains or diarrhea. Therefore, patients receiving PN would be at a high risk for development of hyponatremia.

Yet the prevalence of hyponatremia in PN patients has not been studied, nor has the associated hospital morbimortality.

Patients receiving PN often present hypoproteinemia, related to surgery, acute and severe disease state, GI protein loss, and malnutrition among other factors. It is important to take this situation into account, since the presence of hypoproteinemia affects the validity of indirect serum electrolyte measurement, the standard hospital laboratory system, and leads to underestimation of the frequency and severity of hyponatremia. Thus, for an accurate estimate of SNa levels, SNa values must be corrected to take into account total protein levels (TP).

Given the risk factors for hyponatremia in PN patients, the association of hyponatremia with high morbimortality and length-of-stay, and given the complete lack of prior studies and available data on the prevalence of hyponatremia in PN patients and its associated morbimortality, the interest in studying and correctly assessing hyponatremia in PN patients seems evident.

**Objectives**

The primary objective of this study is to determine the frequency of hyponatremia in patients receiving PN, as compared with patients of similar characteristics not on PN.

One of the secondary objectives of the study is to evaluate the difference in the frequency of hyponatremia as measured both with and without correction for serum total proteins, when using standard laboratory indirect-electrode electrolyte measurement,

Another secondary objective is to study the evolution of SNa and hyponatremia during hospitalization and during NP administration.

Another secondary objective is to identify associations between hyponatremia on the one hand, and mortality, hospital length-of-stay, and readmissions on the other.

**Methods**

A retrospective observational analytic study was designed to study the hospitalized patients receiving PN from November 1st 2011 through June 1st 2012 at the Hospital Clínico San Carlos, as well as a control group of similar characteristics matched for age, gender, and principal diagnosis, not receiving PN. The patients on PN were identified using the files/database of the Nutrition Unit of the hospital. Pertinent demographic, clinical and analytical data were collected from the case histories and laboratory database. In the case of patients that had received PN, anthropometric information was also available, and the composition of the PN formula recorded. The study was approved by the Ethics Committee of the HCSC. Statistical analysis was performed using version 15 of SPSS for Windows.

## Results

222 patients received PN during the 6-month study period, 176 of whom were matched with 179 patients not receiving PN. In the group of 176 patients on NP, the percentage of women was similar to that of the control group, 43.8% vs 42.5% ( $p=0.189$ ). Age was also similar 75 [63–82] vs 73 [63–82] years ( $p=0.329$ ). Nor were significant difference observed between groups as regards the primary diagnosis. Both groups presented a higher percentage of patients attended on Internal Medicine or Surgery wards as compared with other hospital wards. The Charlson comorbidity index was significantly higher in the PN group than in the control group: 3 [2–5] vs 2 [1–3] ( $p=0.001$ ). Hospital length-of-stay was also significantly higher in the PN group: 26 [19–39] vs 9 [6–17] days ( $p=0.001$ ).

Hyponatremia was significantly more frequent in the patients on PN than in controls: 52.8% vs 35.8% ( $p=0.001$ ). The percent of patients developing hyponatremia during hospitalization was also significantly higher in the PN group versus the control group: 40,7% vs 25,8% ( $p=0.006$ ). Logistic regression analysis adjusted for age, gender, and Charlson index found that the PN group presented hyponatremia almost twice as much as the control group (OR 1.8 [IC 95%: 1.1–2.8];  $p=0.006$ ). However, this difference was no longer statistically significant when adjusted for length-of-stay (OR 1 [IC 95%: 0.6–1.7];  $p=0.899$ ).

The 222 patients receiving PN has a significantly higher frequency of hyponatremia when SNa was corrected for TP versus non-correction: 81% vs 43% ( $p=0.001$ ). Corrected SNa was 3.5 (SD 0.82) mmol/L lower than non-corrected SNa. Following correction of SNa by TP, the percent of patients presenting hyponatremia when starting PN was significantly higher than without correction: 48% vs 19.8% ( $p=0.001$ ). The percent of patients developing hyponatremia during PN was also significantly higher upon correcting SNa for TP: 64% vs 28% ( $p=0.001$ ).

Patients receiving PN for more than 6 days presented a higher percentage of SNa determinations indicating hyponatremia for the first time from day 3 to 6 of PN. Following 21 days of PN, no new cases of hyponatremia were observed. Fifty to sixty percent of SNa determinations revealed hyponatremia in all intervals of PN duration, except for the case of PN lasting over 27 days, in which it was found to be 83%. In each interval, the percent of SNa determinations indicating new-onset hyponatremia was below that of the percent indicating prior hyponatremia: (0–24 %) vs (75–100%). Only 12% of patients presented  $\text{SNa} < 125 \text{ mmol/L}$ , with 14,3% presenting  $\text{SNa} < 125 \text{ mmol/L}$  when the duration of PN was of or superior to 27 to 30 days, respectively.

Forty eight point six percent of the 222 patients receiving PN presented hyponatremia at at least one period of hospitalization. Of the patients presenting with hyponatremia, 59% developed it after admittance, with 64% developing it following initiation of PN. The percent of patients with hyponatremia was a function of its definition: 27% had 25% of their SNas below 135 mmol/L whereas 16% had 50% of their SNas  $< 135$ , and 3% had 75% of their SNas  $< 135$ .

Patients who developed hyponatremia following initiation of PN were not significantly different as regards age, gender, comorbidity, nutritional status, primary diagnosis nor hospital ward from those receiving PN that did not develop hyponatremia. Following exclusion of patients with renal failure, no differences were observed as regards the osmolarity, volume, sodium concentration, nor osmol concentration of the PN formula.

The mortality rate was significantly higher in the 176 patients with PN than in the 179 matched controls: 18.2% vs 6.1% ( $p=0.001$ ). This increase in mortality was independent of age, gender, Charlson index, and the presence of hyponatremia (OR 2.9 [IC 95%: 1.1–4.3];  $p=0.001$ ). Analyzing all 222 patients receiving PN, mortality was significantly higher in those presenting

hyponatremia than in those that remained eunatremic: 23.2% vs 11.8% ( $p=0.019$ ). Applying logistic regression analysis, only sustained hyponatremia, with 75% of all SNas  $< 135$  mmol/L, was associated with an increased risk of death, independently of age, gender, Charlson index and BMI (OR 7.38 [IC 95%: 1.07-50.8 ];  $p=0.042$ ). Among these 222 patients, the percent of subjects with lengths-of-stay less than or equal to 30 days was significantly lower in hyponatremic patients than in eunatremics: 42.8% vs 72.7% ( $p<0.001$ ). In logistic regression analysis, eunatremia during hospitalization was significantly with a length-of-stay below 30 days, independently of age, gender, Charlson index and BMI.

Hyponatremia was somewhat more frequent in patients readmitted during the first six months post-discharge 14% vs 9% ( $p=0.173$ ). Logistic regression analysis revealed no relation between hospital discharge with hyponatremia and readmittance in the following 6 months (OR 1.59 [IC 95 %: 0.60–4.17];  $p=0.346$ ).

## **Conclusions**

Patients receiving PN present hyponatremia twice as often as controls, regardless of age, gender, and Charlson index.

In patients with NP was often hypoproteinemia. Correction of SNa by TP permitted diagnosis of hyponatremia in an additional 38% of patients, and avoided infraestimation of SNa by 3.5 mmol/L.

In most cases, hyponatremia in PN patients was hospital-acquired, initiating slightly more often following start of PN.

The development of hyponatremia during PN administration was independent of age, gender, Charlson index, BMI and primary diagnosis. In patients with a

normal renal function, the development of hyponatremia during PN was not related to the composition of the formula of PN, including the quantity of sodium or protein administered.

Patients with NP had three times more mortality than controls regardless of age, sex, Charlson comorbidity index and hyponatremia.

Sustained hyponatremia, defined as presenting 75% of SNa below 135 mmol/L, was associated with a higher risk of death, regardless of age, gender, Charlson index and BMI.

The absence of hyponatremia (eunatremia) was significantly associated with a length-of-stay equal to or below 30 days, regardless of age, gender, Charlson index and BMI.



# Introducción





La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica. A nivel hospitalario su importancia no sólo radica en su elevada prevalencia sino en la mayor morbimortalidad que asocia.

La hiponatremia se produce por una alteración de los mecanismos que regulan el agua, habitualmente por una disminución de la capacidad renal de eliminar agua libre (antidiuresis), secundaria a un incremento no osmótico de la arginina vasopresina (AVP), la hormona antidiurética del humano (ADH). Este aumento puede estar causado por estímulos fisiológicos (estrés postquirúrgico, dolor, náuseas...) o por una secreción no fisiológica e inapropiada (SIADH). La elevación de ADH combinada con un aumento de agua tanto por vía oral o vía parenteral producen un descenso de la natremia, con la aparición o la exacerbación de hiponatremia.

El cuadro anterior es frecuente en los pacientes hospitalizados y posiblemente más aún en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral. Estos últimos habitualmente precisan dicho soporte nutricional por una cirugía mayor digestiva (neoplasias, obstrucciones intestinales, isquemia intestinal...) o por otras alteraciones del aparato digestivo que requieren reposo intestinal (vómitos, diarreas...). En estas situaciones generalmente están presentes tanto estímulos fisiológicos de la ADH (dolor, náusea, estrés postquirúrgicos...) como no fisiológicos (SIADH neoplásico, SIADH farmacológico...) que disminuyen la eliminación renal de agua libre. Lo anterior combinado con el incremento de aporte de líquidos por la NP produce un descenso de la natremia. En ocasiones se suman pérdidas corporales de sodio que pueden exacerban la hiponatremia. A pesar de esto no se conoce la frecuencia de hiponatremia en este grupo de pacientes ni tampoco su influencia en la morbimortalidad.

Por todo lo expuesto previamente y la ausencia de trabajos en este campo, surgió la idea de elaborar el presente trabajo, que se inició durante el periodo de formación especializada como Médico Residente Interno de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, en particular durante la rotación la Unidad de Nutrición con los doctores Miguel Angel Rubio, Pilar Matía, Natalia Pérez y Lucio Cabrerizo junto a la Dra. Isabelle Runkle responsable la consulta monográfica de hiponatremia asociada a SIADH del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos.

En la primera parte, antecedentes y estado actual del tema, se expone una revisión de la fisiología de agua y el sodio junto a la fisiopatología, epidemiología, morbimortalidad, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. A continuación se detallan los aspectos más relevantes de la nutrición artificial por vía parenteral. Posteriormente se plantean la hipótesis y los objetivos, así como la metodología. Los resultados muestran de forma sistemática los hallazgos más relevantes, que se discuten a continuación. Finalmente se enumeran las conclusiones más destacadas, en función de los objetivos planteados inicialmente.

Esta tesis ha dado origen a dos comunicaciones a congresos, nacional e internacional :

- E. Gómez Hoyos ,P. Matía Martín , M. Cuesta Hernández G. Hernández Núñez, A. Larrad Saiz , P. Soria Carreras , N. Pérez Ferre , L. Cabrerizo Garcia , MA Rubio Herrera , I. Runkle de la Vega. *Prevalencia de Hiponatremia en pacientes con soporte nutricional artificial por vía parenteral*. XXVIII Congreso Nacional SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral). Oviedo. Del 7 al 10 de Mayo 2013. Nutrición Hospitalaria. Vol.28. Suplemento 3. Mayo 2013.

- Gómez- Hoyos E, Matía-Martín P, Cuesta-Hernández M, Ruiz-Gracia T, Pérez-Ferre N, Cabrerizo- García L, Rubio-Herrera MA, De Luis DA, Calle-Pascual A, Runkle-de la Vega I. *The impact of correcting the Serum Sodium Level for Total Proteins in patients receiving Parenteral Nutrition*. 17th European Congress of Endocrinology. Dublin. Del 16 al 20 de Mayo 2015. DOI 10.3252/pso.eu.17ece.2015



# **1. Antecedentes estado actual del tema**



## **1.1. Fisiología del agua y el sodio en el ser humano**

### **1.1.1 Distribución del agua corporal**

El agua corporal total varía a lo largo de la vida, desde un 75% en la infancia hasta un 60% en la edad adulta. Conforme aumenta la edad el porcentaje de agua disminuye, principalmente como consecuencia del incremento de la masa grasa asociada al envejecimiento. En los ancianos, el descenso de agua corporal total es aproximadamente de un 5-10 %, inversamente proporcional al aumento de la masa grasa. Por lo tanto, un anciano de 70 kg de peso dispone de 7 a 8 litros menos de agua que un adulto joven con el mismo peso (1). En el caso de las mujeres, al tener más masa grasa, presentan una menor cantidad de agua corporal que los hombres, 50 frente 60%, respectivamente. El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimentos, el intracelular (3/4) y el extracelular (1/4), separados por membranas celulares. A su vez, el espacio extracelular se divide en líquido intersticial (2/3 de agua extracelular) y plasma sanguíneo (1/3 de agua extracelular) (2,3).

La distribución de los líquidos entre los compartimentos intracelular y extracelular está determinada principalmente por la acción osmótica de los solutos, que actúan a través de la membrana de las células. La razón de esto es que la membrana celular es muy permeable al agua, pero es relativamente impermeable a los solutos (principalmente el sodio). Por lo tanto el agua se desplaza rápidamente a través de la membrana celular, siempre hacia el medio más osmótico, de modo que el líquido intracelular se mantiene isotónico con el extracelular (3).

La cantidad de solutos plasmáticos por el peso de un litro de agua se denomina osmolalidad plasmática. Entre los solutos más importantes del plasma, se encuentran la urea, la glucosa y el sodio. Se puede estimar la osmolalidad plasmática mediante la siguiente fórmula:  $2 \times \text{sodio} + \text{glucosa}/18 + \text{urea}/6$ .



El sodio es el soluto con mayor contribución a la osmolalidad plasmática, y la urea, en segundo lugar. Sin embargo, la urea es un osmol ineficaz, porque difunde libremente entre las membranas y no moviliza el agua. La concentración de osmoles eficaces (capaces de mover el agua entre los compartimentos, principalmente el sodio) se denomina tonicidad plasmática.

Por lo tanto, los cambios en la tonicidad del plasma supondrán cambios en la cantidad de agua del compartimento intracelular. Si baja la osmolalidad del plasma (hiponatremia), entrará agua en el compartimento celular y si sube (hipernatremia), saldrá agua del compartimento intracelular al espacio extracelular (3).

Sin embargo, los cambios de volumen del líquido extracelular, dependen fundamentalmente de la cantidad total de sodio, y no de su concentración. Dichos cambios están regulados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático, que reabsorben sodio a nivel urinario y por los péptidos natriuréticos estimulados en la aurícula y ventrículo que generan natriuresis. Todos ellos actúan en respuesta a cambios de presión en el árbol arterial (volumen circulante efectivo), detectados por los baroreceptores. Los cambios en el volumen plasmático, habitualmente indican cambios en el volumen intersticial en la misma dirección, a excepción de dos situaciones (insuficiencia cardíaca y cirrosis con ascitis) donde el volumen intersticial está elevado y el volumen plasmático bajo (reducción del volumen circulante efectivo) (3).

### **1.1.2 Regulación del balance de agua y sodio**

Los mecanismos que regulan el agua, aunque con algún elemento en común, son distintos a los que regulan el sodio. En la regulación del balance del agua el principal objetivo es mantener constante la osmolalidad (concentración de sodio, principalmente) del agua extracelular y su distribución relativa entre los

compartimentos extra- e intracelular. En la regulación del sodio, sin embargo, el objetivo es mantener el volumen extracelular que dependerá de la cantidad total de sodio y no de su concentración (4).

Para la regulación del balance de agua y sodio, existen dos grandes tipos de receptores en el organismo: osmorreceptores (receptores de osmolalidad) y los barorreceptores (receptores de presión).

Los osmorreceptores situados en el hipotálamo detectan los cambios de osmolalidad plasmática (rango normal 280-295 mOsmol/kg), y en función de los mismos desencadenan los mecanismos para corregirla. En caso de hiperosmolalidad (menor proporción de agua a sodio), los osmorreceptores estimularán el centro de la sed y la secreción de AVP o ADH, que conlleva una reabsorción de agua a nivel renal. Sin embargo, en caso de hiposmolalidad (mayor proporción de agua a sodio), se suprime la secreción de ADH, con la consecuente eliminación renal de agua (3).

Los barorreceptores situados en la arteriola aferente y en el glomus carotídeo, estimulan el SRAA (incremento de la reabsorción renal de sodio) y la ADH (aumento de la reabsorción renal de agua); los situados en la aurícula y el ventrículo incrementan la síntesis de péptidos natriuréticos (incremento de la eliminación renal de sodio, natriuresis). Por lo tanto, ante una disminución del volumen plasmático (hemorragia, diarrea, diuréticos...) se incrementará la reabsorción renal de sodio (a través de la activación del SRAA) y agua (estímulo no osmótico de la ADH), restituyendo la volemia. En situaciones de expansión del volumen plasmático (sobrecarga de líquidos isotónicos, hipertónicos...), los barorreceptores a través de los péptidos natriuréticos, estimulan la natriuresis que a su vez arrastra agua, eliminándola (3). En la tabla nº1, se muestran las diferencias entre los mecanismos que regulan el sodio y el agua.

**Tabla nº 1.** Diferencia entre los mecanismos que regulan el metabolismo del agua y el sodio.

	<b>Mecanismos que regulan el sodio</b>	<b>Mecanismos que regulan el agua</b>
<b>Objetivo</b>	Regular el volumen extracelular	Regular la tonicidad del agua corporal total
<b>¿Que miden?</b>	Volumen circulante eficaz	Osmolalidad plasmática
<b>Sensores aferentes</b>	Detectan cambios en el volumen circulante eficaz: barorreceptores en seno carotídeo, auricular y arteriola aferente	Detectan cambios en la osmolalidad: osmorreceptores hipotalámicos
<b>Acciones eferentes</b>	Modifican la excreción renal de sodio: filtrado glomerular, tono simpático, SRAA, prostaglandinas, péptidos natriuréticos, ADH	Modifican: - Ingesta de agua: por la sed - Excreción de agua: por la ADH

*Alcazar R et al. Nefrología 2011*

### Metabolismo del agua

El agua ingerida se reparte en poco tiempo (30 a 120 minutos) entre el espacio extracelular y el intracelular. Al extracelular va un cuarto del volumen total, y al intracelular tres cuartos. El volumen extracelular resulta diluido y desciende la osmolalidad, habitualmente no más de 4 mOsm/kg (la natremia se reduce no más de 2 mmol/L). El volumen intracelular se expande con reducciones simultáneas en la osmolalidad intracelular, que son detectadas por los osmorreceptores hipotalámicos e inhiben parcialmente la síntesis local de ADH, su transporte a través del tallo hipofisario y su secreción en la neurohipófisis. La disminución de ADH hace que el túbulo colector sea más impermeable al agua, favoreciendo la eliminación renal de agua (4).

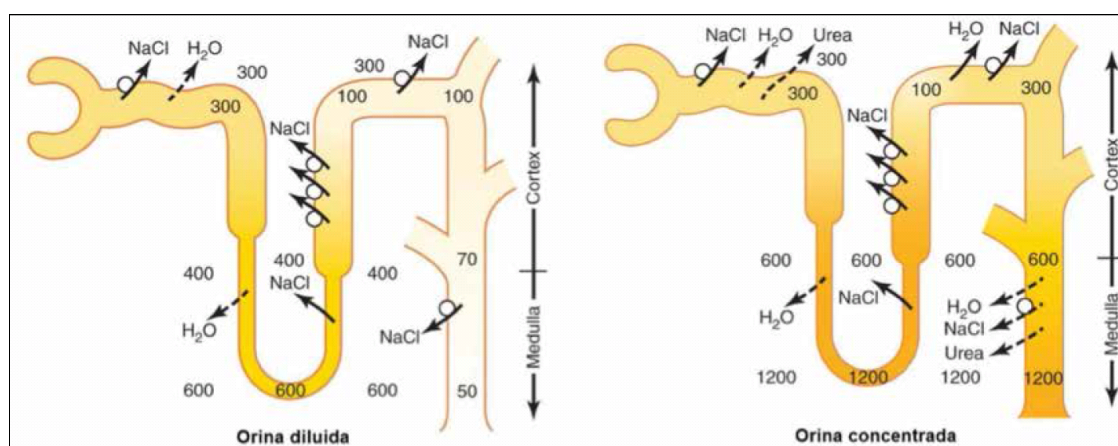
### Metabolismo del sodio

El sodio ingerido también se reabsorbe rápido, alcanzando la circulación hepática a través de la vena porta y, posteriormente las cavidades derechas, el

lecho pulmonar y el árbol arterial. A lo largo del recorrido, la mayor osmolalidad plasmática inducida por los nuevos osmoles exógenos, recluta agua procedente del volumen intracelular, aumentando inicialmente el volumen plasmático, y posteriormente también el espacio intersticial. La expansión de volumen es captada por los barorreceptores, que estimulan la eliminación renal de sodio, mediante la activación de los péptidos natriuréticos. La pérdida forzada de agua inducida por la natriuresis, estimula la secreción de ADH con el objetivo de evitar dicha pérdida (4).

### **1.1.3 Papel del riñón en el equilibrio hídrico**

En condiciones fisiológicas, en un paciente de edad media sin ningún tipo de disfunción renal, el riñón filtra 180 litros de plasma al día, de los que reabsorbe más del 80% a lo largo de la nefrona proximal. El túbulo proximal reabsorbe agua y sodio de forma isotónica, lo que permite que a la curvatura del asa de Henle lleguen 20 litros de fluido, punto a partir del cual la nefrona se hace impermeable al agua hasta llegar al túbulo colector regulado por la ADH. A lo largo del asa ascendente de Henle se produce una reabsorción selectiva sólo de electrolitos, lo que tiene como resultado un aumento de la osmolalidad del intersticio medular hasta 900 mOsm/kg y una disminución progresiva de la osmolalidad urinaria, al mismo tiempo. Al llegar al túbulo colector hay 20 litros de orina, con una osmolalidad urinaria en torno a 50 mOsm/kg. Cuando la orina atraviesa el túbulo colector, una buena parte de la urea que contiene se equilibrará con el intersticio medular, lo que aumentará la osmolalidad del mismo desde 900 hasta 1500 mOsm/kg. Para esto es necesario ingerir suficientes proteínas que generen urea (4,5). El estímulo o la inhibición de la secreción de ADH, determinarán la cantidad de agua a retener o eliminar, respectivamente. En la figura nº1, se muestra la osmolalidad urinaria en función de la acción de la ADH en el túbulo colector.

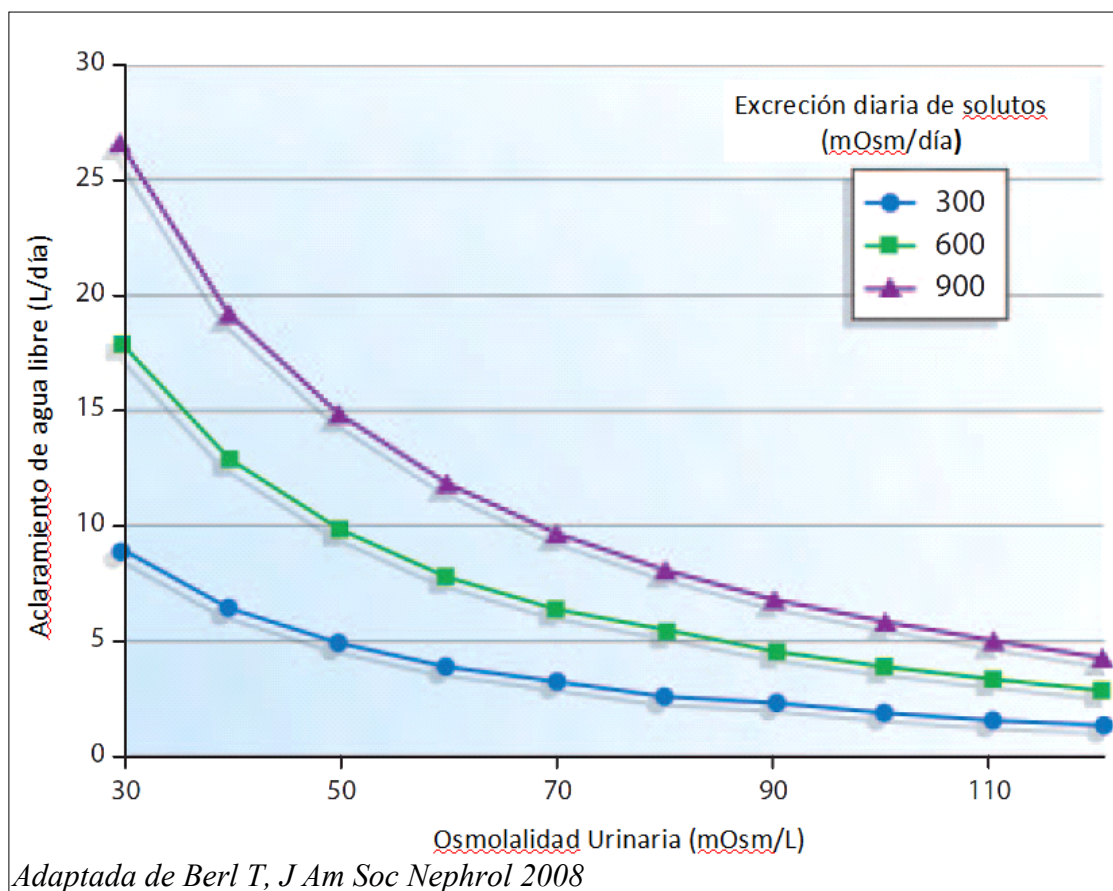


*Cornago I, Manual del curso de hiponatremia asociada a SIADH 2014*

**Figura nº 1.** Cambios de la osmolalidad en orina, en función de la acción de la ADH. En la imagen de la derecha se muestra la eliminación de orina hiperosmolar por inhibición de la ADH, y en la de la izquierda orina hipoosmolar por acción de la ADH.

Por lo tanto, aunque un riñón sano tenga capacidad para eliminar una ingesta diaria de 20 litros de agua, no puede realizarlo sin un mínimo aporte de soluto. Para que funcionen correctamente los mecanismos de concentración y dilución de la orina es necesario que a la horquilla de Henle llegue sodio y sea absorbido por los segmentos distales, así como cierta ingesta proteica que aporte urea para aumentar la osmolalidad del intersticio medular. Por cada litro de fluido que elimina necesita como mínimo 50-60 mOsm de soluto. Cada mmol de sodio, potasio, cloro y urea contribuye a 1 mOsm. La urea se genera a partir del metabolismo de las proteínas; cada 10 gramos de proteínas dan lugar a 50 mmol de urea. En ausencia de un consumo suficiente de proteínas y sal, todos los líquidos ingeridos no se excretarán adecuadamente y se originará una hiponatremia (5). En la figura nº2, se muestra la eliminación de agua libre, en función de la cantidad diaria de osmoles excretados.

Al contrario, el riñón para eliminar solutos precisa de un disolvente, en este caso el agua. Ante una ingesta exclusiva de soluto, el riñón concentrará al máximo la orina para mantener constante la osmolalidad plasmática, y si persiste la ausencia de ingesta de agua se producirá hipernatremia (6).



**Figura nº 2.** Eliminación renal de agua libre de electrolitos en función de la excreción diaria de soluto.

## 1. 2. Fisiopatología de la hiponatremia

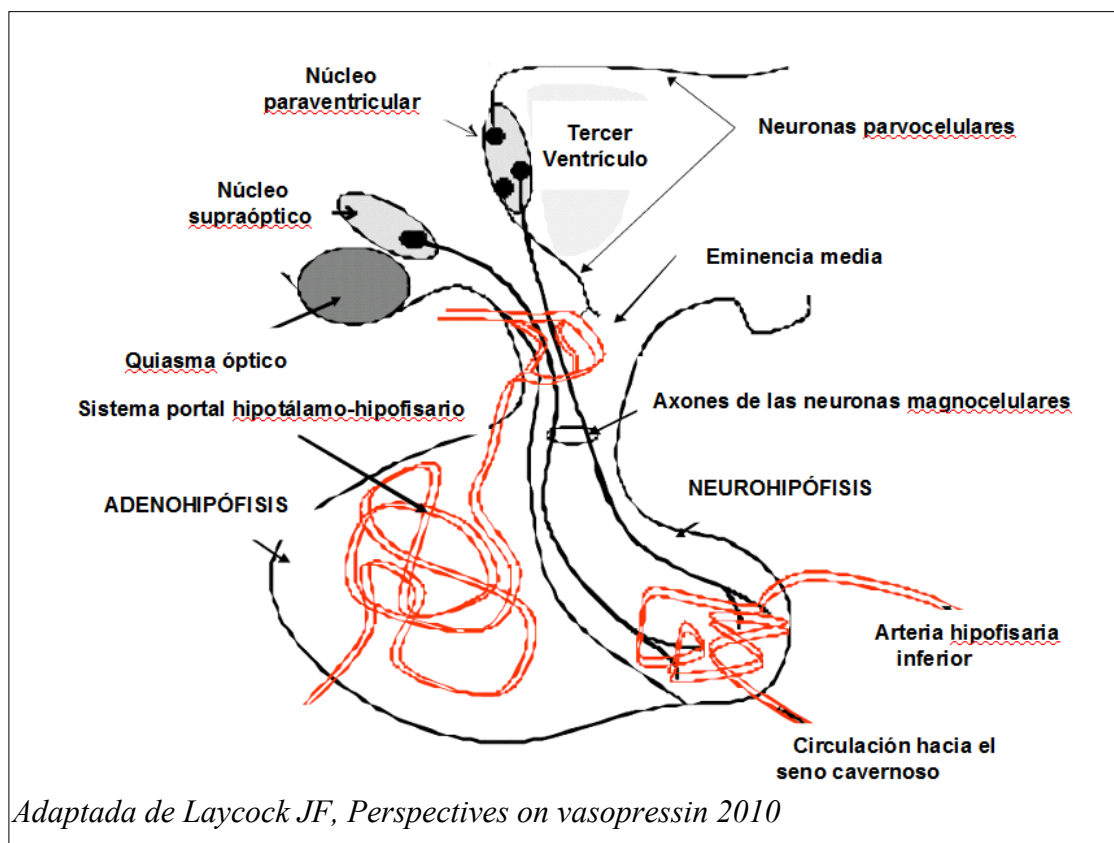
La hiponatremia es un trastorno de la regulación del balance del agua, producido en la mayoría de las veces por una ganancia neta de agua, y que no implica que haya más o menos sodio. Dicho incremento de agua corporal está asociado a la alteración de la ADH, hormona que controla el balance del agua. Incluso en trastornos asociados a pérdidas renales de sodio, es necesario la actividad de la ADH para la aparición de hiponatremia.

En la gran mayoría de las ocasiones, la hiponatremia es debida a una liberación no osmótica de la ADH, que dificulta la excreción renal de agua libre y da lugar a la dilución del sodio plasmático (3).

Dado que la regulación del balance de sodio, no es el principal determinante de la hiponatremia, la volemia podrá estar aumentada, ser normal o encontrarse disminuida, lo que resultará relevante para pautar el tratamiento adecuado (7).

### **1.2.1 Secreción de la ADH**

La ADH es un nonapéptido sintetizado por el cuerpo de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventriculares del hipotálamo, desde dónde migra a través de sus axones a la hipófisis posterior, almacenándose unida a las neurofisinas. El núcleo supraóptico está principalmente compuesto por neuronas magnocelulares (20-40 mcg de diámetro), el 80-90% sintetizan ADH y todos los axones se proyectan hacia la neurohipófisis. Mientras el núcleo paraventricular está dividido en 2 partes, el núcleo lateral (magnocelular) y el medial (neuronas parvocelulares, de 9-15 mcg de diámetro), a su vez existen cinco subdivisiones parvocelulares (neuronas parvocelulares) que sintetizan otros péptidos como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de tirotropina (TRH), somatostatina, y opioides. Las neuronas parvocelulares se proyectan hacia la eminencia media y otras áreas cerebrales (8). En la figura nº3, se muestra la localización de los núcleos hipotalámicos y su conexión con la hipófisis. El déficit de hormona adrenocorticotropa (ACTH), al producir un descenso de la cortisolemia, induce una elevación de la secreción de CRH, acompañado por un incremento de la ADH parvocelular (9,10).



**Figura nº 3.** Corte transversal del eje hipotálamo-hipofisario. Se visualiza la terminación de las neuronas magnocelulares en la neurohipófisis, con el aporte desde la arteria hipofisaria inferior. También se muestra la terminación de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular, en el plexo de la eminencia media o en otras partes del cerebro.

Cuando el estímulo de secreción de la ADH (hiperosmolalidad), actúa sobre el cuerpo de la neurona magnocelular adecuada, se genera un potencial de acción que se propaga por el largo axón hasta terminar en la neurohipófisis. El potencial de acción provoca un flujo de entrada de calcio que induce el movimiento de los gránulos neurosecretorios hasta fundirse con la membrana celular y expeler todo su contenido hacia el espacio perivascular y posteriormente hacia el sistema capilar de la neurohipófisis (11). Los estímulos de secreción de la ADH también estimulan su síntesis a través de la activación de la transcripción, con un aumento del contenido de ARN mensajero (ARNm) en las neuronas magnocelulares. El transporte de vesículas neurosecretoras



desde el lugar de la síntesis hasta la neurohipófisis también está regulado. Cuando cesa la síntesis, también lo hace el transporte y por el contrario, cuando la síntesis aumenta se produce una regulación al alza del transporte (12). Por lo tanto, existe una coordinación entre la estimulación de la liberación de hormona, su transporte y la síntesis de nueva hormona. Sin embargo, la cronología de estos procesos es asincrónica. Dicha asincronía está demostrada por las modificaciones del contenido de ADH almacenada en la neurohipófisis. Aunque el contenido absoluto de ADH varía considerablemente entre las especies animales, el depósito es notable, y por regla general, equivalente a la cantidad de hormona necesaria para mantener una liberación basal durante 30-50 días (o bien una liberación máxima durante 5-10 días) (13). En los animales la estimulación intensa y prolongada de la liberación de ADH, como en el caso de la deshidratación o sobrecarga de sal, produce una depleción del depósito hormonal de la neurohipófisis. A continuación, a los 7-14 días de la normalización de la ingesta hídrica, se observa una recuperación gradual del contenido hipofisario hasta llegar al valor inicial (o incluso más alto) (14). Cuando un estímulo intenso o sostenido origina una liberación de ADH, se produce un estímulo inmediato para la síntesis de nuevo ARNm. Sin embargo, puesto que han de pasar varias semanas hasta que se alcance el nivel máximo de ANRm, la síntesis aumenta lentamente. Al eliminar el estímulo, el aumento de ANRm sintetiza la hormona para reponer los depósitos de la neurohipófisis. Más tarde, los niveles de ANRm disminuyen lentamente hasta el valor inicial y la síntesis de vasopresina recupera su ritmo basal previo (11).

### **1.2.2 Regulación osmótica de la ADH**

En circunstancias normales la liberación de la ADH desde la neurohipófisis depende de la osmolalidad plasmática. Los cambios en la osmolalidad plasmática son detectados por los osmorreceptores, situados en varias áreas cerebrales entre las que se incluyen el núcleo supraóptico hipotalámico, el

órgano subfornical y el plexo vascular de la lámina terminalis (15). Un incremento en la osmolalidad origina el movimiento de agua, a través de los canales de agua de la membrana celular del osmorreceptor, con un cambio en el volumen celular. Esto conlleva la activación de los canales de cationes inhibidos, dando lugar a un cambio de voltaje de la membrana celular, que implica la entrada de calcio y en consecuencia la liberación de la vesículas que contienen la ADH, en la neurohipófisis (16).

Una vez en plasma, la ADH se une a 3 tipos de receptores (acoplados a proteína G): V1a (vascular y hepático), V1b (hipófisis anterior), y V2 (túbulo colector renal). La ADH desempeña su principal acción a través del receptor V2; tras unirse a él, activa la cascada de señalización intracelular (AMPc/proteína quinasa A) que origina un aumento significativo de los canales de agua (acuaporinas, tipo 2), en la membrana apical del túbulo colector, incrementando la permeabilidad al agua y por tanto su reabsorción. A parte de la mayor expresión de acuaporinas 2, la vasopresina actúa sobre el cotransportador Na-K-Cl en el asa ascendente de Henle, incrementando la reabsorción de sodio. También aumenta la permeabilidad a la urea en el túbulo colector, activando sus transportadores (UTA-1 y 3). Estas dos últimas acciones mantienen un gradiente osmótico entre el espacio intersticial y la luz intraluminal, necesario para la absorción de agua (8). La presencia de acuaporinas en el túbulo colector, en la membrana apical (tipo 2) y en la basolateral (tipo 3 y 4) (17), junto al gradiente osmótico, dan lugar a la reabsorción de agua. La expresión de acuaporina 4, a diferencia de la 2 y la 3, no se encuentra regulada por la vasopresina. En la figura nº 4 se muestran las acciones de la vasopresina a nivel renal. Como consecuencia de la reabsorción neta de agua, disminuye el volumen de orina y aumenta la osmolalidad urinaria.

La secreción de ADH se desencadena ante un mínimo aumento de la osmolalidad plasmática, con una relación lineal entre ambas. En general, cada incremento de 1 mOsm/kg en la osmolalidad produce un aumento plasmático de ADH de 0,4 a 0,8 pg/ml. Variaciones de un 1% de la osmolalidad plasmática, son suficientes para producir un incremento significativo de la ADH, con un aumento importante en la concentración urinaria, alcanzando la máxima antidiuresis con incrementos de sólo 5-10 mOsm/kg (2-4%) sobre el umbral de secreción de la ADH (18).

50

de ADH de 0,5 a 4-5 pg/ml, y por encima de dicho rango la osmolalidad urinaria no aumenta más. Los incrementos de la ADH en plasma en el rango de 0,5 a 2 pg/ml, tienen un mayor efecto en el descenso del volumen urinario, que aumentos progresivos de ADH desde 2 a 5 pg/ml (19).

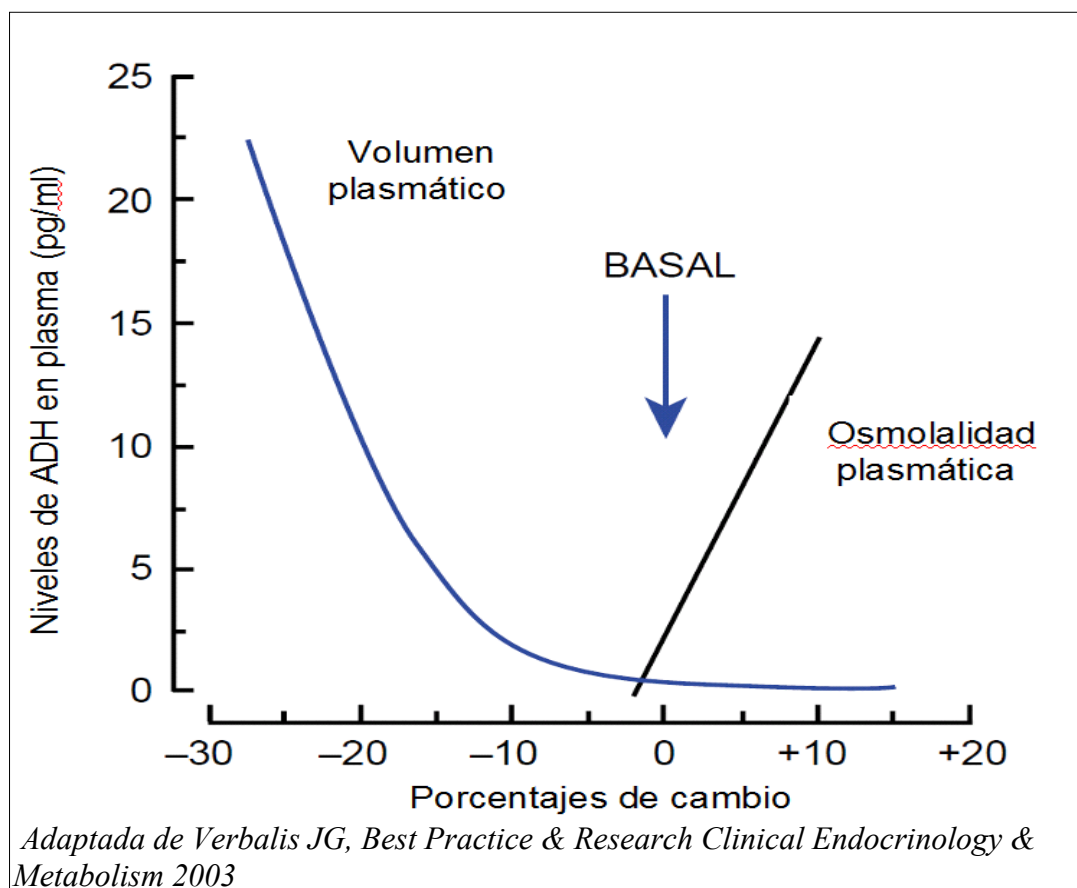
El resultado final de estas relaciones es un fino sistema de regulación que ajusta la eliminación de agua libre a la osmolalidad plasmática, a través modificar la secreción pituitaria de ADH. La respuesta inmediata de dicha secreción a los cambios en la omolalidad plasmática junto a la corta vida media de la ADH (10-20 min) permite a este fino sistema ajustar la excreción renal de agua a los cambios de osmolalidad plasmática minuto a minuto.

### **1.2.3 Regulación no osmótica de la ADH**

En la gran mayoría de las veces, la presencia de hiponatremia implica una secreción no osmótica de la vasopresina que evita la eliminación de agua libre, con la consecuente dilución del sodio plasmático (20). Entre las causas principales de secreción no osmótica de la ADH se encuentran la volemia (descenso del volumen circulante efectivo), estímulos no específicos (estrés, dolor, náusea...) y el SIADH (8).

#### Volemia

El déficit de volumen circulante efectivo a través de los barorreceptores, además de activar el SRAA, también estimula la secreción de ADH, con el objetivo de evitar la eliminación renal de agua. La secreción de ADH es mucho menos sensible a discretos descensos del volumen plásmatico, que a pequeños cambios en la osmolalidad plasmática (21). El umbral de secreción de la ADH, es mucho mayor para los cambios en el volumen plasmático. En la figura nº 5, se muestra la sensibilidad de la ADH a los cambios de volumen y de osmolalidad.

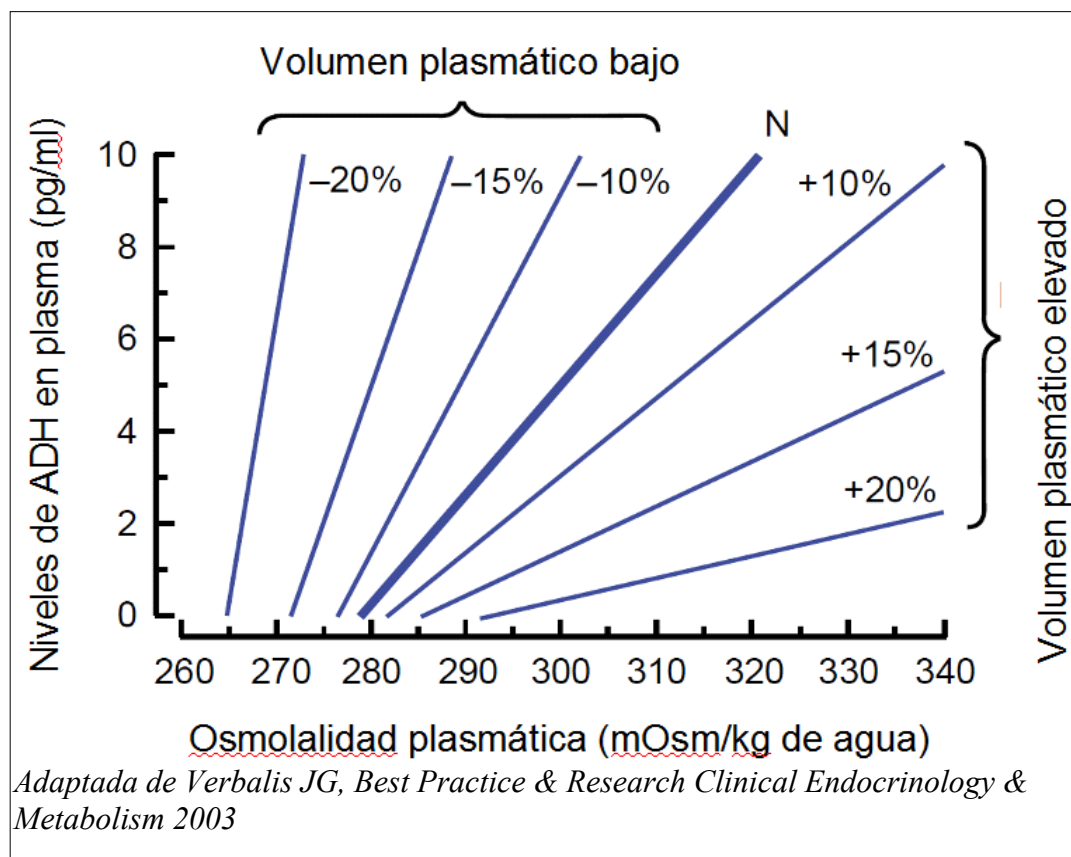


**Figura nº 5.** Diferencia entre la secreción de ADH en respuesta al incremento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático.

Esta diferencia tan marcada entre la respuesta de la ADH a los cambios de la osmolalidad y volumen plasmáticos, resalta la mayor importancia de la osmolalidad en la regulación del balance de agua sobre los cambios de volumen plasmático.

Aunque el incremento de ADH es prácticamente nulo ante pequeños descensos del volumen plasmáticos, cuando se producen moderados descensos (> de un 10%) el incremento de la hormona es significativo. Esto es debido a un aumento de la sensibilidad de los osmorreceptores y del potencial de acción en las neuronas del núcleo supraóptico, por la angiotenina II. De tal manera que la respuesta a los cambios de osmolalidad en pacientes con déficit

de volumen plasmático es mucho mayor que en pacientes con volumen plasmático normal (22,23) (figura nº 6).



**Figura nº 6.** Relación entre la osmolalidad plasmática y la secreción de vasopresina, en base al estado de la volemia. La línea denominada "N", representa la asociación lineal de ambas variables en euvolemia. Cada número al final de línea, indica el porcentaje de cambio de volumen.

#### Otros estímulos

Aparte del estímulo de la secreción de ADH por el descenso moderado del volumen plasmático, se han descrito más estímulos no osmóticos. Entre ellos se encuentra la náusea, el dolor, la hipoglucemia y otros con mecanismos de activación aún desconocidos.

La sensación de náusea, con o sin vómito, es el estímulo de secreción de ADH más potente conocido. Mientras que un incremento del 20% en la osmolalidad plasmática induce una elevación plasmática de ADH entorno a 5-20 pg/ml, un descenso del 20% del volumen plasmático produce un incremento de 10-100 pg/ml y la náusea causa una elevación de hasta 200- 400 pg/ml. El mecanismo no es bien conocido, pero se sospecha un estímulo de la vasopresina por la contracción del músculo liso abdominal (24). Situaciones de estrés, como por ejemplo el dolor, la hipoglucemia y la cirugía estimulan la liberación de noradrenalina dentro de los núcleos hipotalámicos, originando una secreción de ADH, principalmente parvocelular (8).

#### Secreción inapropiada de la ADH

Entre los estímulos no osmóticos de secreción de la ADH (hipovolemia, náuseas, estrés postquirúrgico...) necesarios para conservar el agua corporal en situaciones que implican una posible amenaza para el organismo, se encuentra la secreción no deseada de la ADH sin finalidad ni beneficio alguno. Esta secreción inapropiada de ADH, se traduce en una antidiuresis inapropiada, y es conocida como Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*, SIADH) o Síndrome de Antidiuresis Inapropiada (*Syndrome of Inappropriate Antidiuresis*, SIAD) (19,21).

El SIADH habitualmente se debe a la producción endógena no justificada de ADH o a la administración exógena de otros agonistas del receptor de ADH como la desmopresina. La producción endógena inapropiada de ADH puede ser tanto ectópica (desde tejido tumoral) o eutópica (desde la neurohipófisis). Esta última puede ser inducida por una amplia variedad de enfermedades, fármacos o lesiones del eje hipotálamo-hipofisario.

Se han identificado 4 tipos de SIADH, en función de la respuesta de niveles circulantes de ADH tras la infusión de suero salino hipertónico (figura nº 7) (18):

- Tipo A. La secreción de ADH es elevada y errática, sin relación con el incremento de sodio plasmático y la osmolalidad. Es frecuente ver este patrón en la secreción ectópica tumoral.

- Tipo B. Se caracteriza por una discreta y mantenida hipersecreción, también sin afectación por la elevación del sodio plasmático. Puede verse en la secreción ectópica, en el SIADH de causa farmacológica y en el SIADH de diversas etiologías.

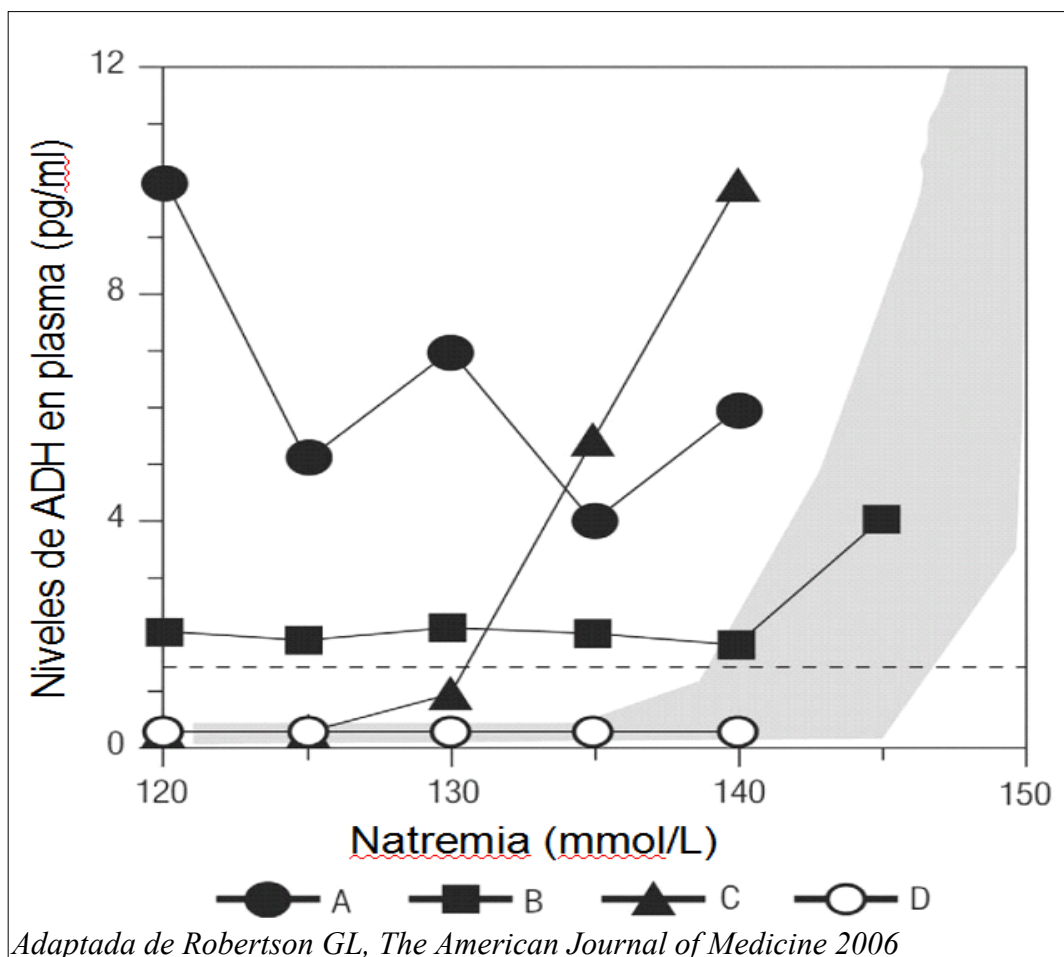
- Tipo C. Se denomina también “reset osmostat” y puede ser de causa genética, tumoral, farmacológica y por enfermedad del sistema nervioso central. El descenso de la osmolalidad plasmática inhibe la secreción de la ADH, pero a niveles de natremia inferiores a los normales. Tras sobrepasar el rango normal de natremia y osmolalidad, se produce un incremento significativo de la secreción de ADH.

- Tipo D. Se caracteriza por un cuadro idéntico al SIADH, pero con niveles de ADH circulantes inhibidos tras la administración del suero hipertónico, y se denomina también síndrome de antidiuresis nefrogénica. Se ha atribuido inicialmente a la presencia de mutaciones activadoras del receptor V2, pero su etiología parece ser más heterogénea.

Recientemente esa clasificación del SIADH ha sido revaluada mediante la determinación de copeptina tras infusión de salino hipertónico en pacientes con SIADH. El paciente con reset osmostato SIADH sería excepcional, siendo más frecuente una especie de combinación del mismo con el tipo B. El tipo D no sería habitualmente por mutación del receptor V2, y podría responder a vaptanes. Y habría un tipo E, o “reset barostat”, caracterizado por alteración en



la inhibición no osmótica de la ADH, probablemente acompañado por un defecto en la osmorregulación (25).



**Figura nº 7.** Tipos de SIADH (A,B,C y D) en función de la respuesta de niveles circulantes de ADH a la infusión de suero salino hipertónico.

Para el desarrollo de hiponatremia en pacientes con SIADH, es necesario el aporte de líquidos, bien mediante el consumo de agua (inducido con frecuencia por sed inapropiada) o por la administración de fluidos intravenosos. La cantidad de fluidos necesarios para producir hiponatremia es inversamente proporcional al grado de alteración en la excreción de agua libre y viceversa. Si la ingesta de líquidos es extremadamente alta, como es el caso de los pacientes con polidipsia psicógena, incluso un discreto deterioro de la dilución

urinaria (incremento de ADH o disminución de excreción de solutos) puede ser suficiente para expandir el agua corporal y disminuir el sodio plasmático. A la inversa, si la capacidad de excreción de agua libre está muy disminuida (por ejemplo, osmolalidad urinaria de 1000 mOsmol/L), incluso un consumo mínimo de agua puede ser suficiente para causar hiponatremia (26).

La expansión de agua corporal que ocurre en el SIADH causa hiponatremia por dos mecanismos. El primero es una dilución simple por efecto inmediato, que disminuye el sodio plasmático en proporción al incremento en el agua corporal total. Si la expansión de agua es aún mayor, la reducción del sodio puede exacerbarse por un segundo mecanismo que implica una pérdida neta de sodio a nivel renal (26). La finalidad de ésta eliminación renal de sodio es contrarrestar el aumento del volumen extracelular, pero a cuenta de agravar la hiponatremia. La natriuresis es principalmente debida la supresión del SRAA y el incremento del péptido natriurético atrial, inducidos por el incremento del volumen circulante eficaz. En algunos pacientes, el déficit de sodio puede agravarse por el bajo consumo del mismo (27,28).

Sin embargo, existe un mecanismo de defensa ("escape a la ADH") para limitar el descenso progresivo de natremia, cuando los niveles de ADH persisten elevados y el aporte de fluidos es continuo. Este "escape" a la antidiuresis inapropiada inducida por ADH, es una respuesta fisiológica que origina eliminación de agua libre a nivel renal con niveles elevados de ADH. El mecanismo renal de "escape a la ADH" incluye la inhibición de canales de acuaporina 2 (a través de la internalización del receptor V2, con disminución de la transcripción y transporte de las acuaporinas) y de los transportadores de sodio y urea, contribuyendo al aumento de excreción de soluto y arrastre de agua (29).

### **1.3. Epidemiología de la hiponatremia**

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, tanto en el medio hospitalario como en el ambulatorio (7), y probablemente el de mayor relevancia clínica. Representa una manifestación bioquímica de múltiples enfermedades y se define como la concentración sérica de sodio inferior a 135 mmol/L.

En cuanto a la epidemiología de la hiponatremia comunitaria y hospitalaria, no existen estudios a nivel nacional que la aborden (30). Los datos de prevalencia real se desconocen; la información disponible en estudios internacionales varía según la definición de hiponatremia y en general se ciñen a aspectos parciales enfocados a la que ocurre en el contexto hospitalario: al tipo de servicio donde se encuentra ingresado el paciente o la referida al tipo de patología que presenta (31).

#### **1.3.1 Hiponatremia asociada al hospital**

El lugar donde se produce la hiponatremia está condicionado por múltiples factores. Los pacientes hospitalizados están expuestos a situaciones que dificultan la acuaretesis (eliminación de agua libre de electrolitos), como son el dolor, la náusea, el estrés post-quirúrgico, el fallo orgánico y fármacos que estimulan la liberación de ADH. Estas situaciones combinadas con el exceso de aporte de fluidos sin electrolitos, exceden la capacidad renal de eliminar agua libre y dan lugar al desarrollo o empeoramiento de la hiponatremia. De hecho, se ha observado que la media de natremia en pacientes hospitalizados es hasta 5-6 mmol/L menos que en pacientes sanos ambulatorios (32).

Numerosas investigaciones se ha realizado con el objetivo de conocer aspectos de la epidemiología de la hiponatremia asociada al hospital. En algunos estudios se ha considerado como una única entidad, mientras en otros

se ha dividido en 2 categorías: hiponatremia al ingreso (desarrollada de forma ambulatoria) e hiponatremia adquirida durante la hospitalización.

En 1985 en un estudio prospectivo realizado en pacientes hospitalizados durante 96 días, Anderson RT et al (20), encontraron una incidencia diaria de hiponatremia de un 1% y una prevalencia del 2,5%. Dicho resultado subestima la frecuencia real, ya que hasta un 50% de pacientes que estaban en riesgo de hiponatremia, no se determinó la natremia. Resaltaron también la importancia de la liberación no osmótica de la ADH en pacientes hospitalizados, argumentando que un 97% de los pacientes hiponatrémicos presentaban niveles elevados de ADH. Sólo un 12% de los 196 pacientes con hiponatremia, presentaron cifras inferiores a 125 mmol/L, y más de 2/3 desarrollaron la hiponatremia durante la hospitalización. Una proporción similar de hiponatremia adquirida en el hospital, fue observada por Baran y Hutchinson en 1980, con un punto de corte más estricto de hiponatremia (natremia < 128 mmol/L) (33).

En otro estudio prospectivo, Hoorn et al (31) recogieron durante 3 meses los datos de la natremia de 2900 pacientes, siendo la prevalencia encontrada de un 30% para valores inferiores a 136 mmol/L; con una frecuencia del 2,6% de pacientes con natremia igual o inferior a 125 mmol/L. La prevalencia de hiponatremia fue significativamente superior en los servicios de Medicina Interna (36%), Cirugía (32%) y Cuidados Intensivos (38%), comparados con otros servicios. En los pacientes con hiponatremia grave (natremia < 125 mmol/L), se encontró que un 51% ya la presentaban en el momento del ingreso, mientras un 49% la desarrollaron durante la hospitalización. En este último subgrupo, la media de natremia al ingreso fue de 133 mmol/L. Esta observación sugiere que la mayoría de los pacientes con hiponatremia grave adquirida en el hospital, sufrieron un empeoramiento de su hiponatremia basal (al ingreso) durante la hospitalización. Los principales factores de riesgo responsables fueron: la cirugía, la administración de fluidos hipotónicos, diuréticos tiazídicos y fármacos estimulantes de ADH. El mecanismo por el que

estos factores causan hiponatremia es la estimulación no osmótica de la ADH, seguida de la reabsorción renal de agua libre aportada por la ingesta y fluidos sin electrolitos, aunque también pueden sumarse las pérdidas renales o extra-renales de sodio.

Resultados similares encontraron Hawkins et al (34), en un análisis retrospectivo de 120.000 pacientes de 12 hospitales, donde la prevalencia de hiponatremia hospitalaria (natremia  $<136$  mmol/L) fue de un 42%, el 28% de los casos ya la presentaba al ingreso y un 14% la desarrolló durante la hospitalización. La frecuencia de hiponatremia grave (natremia  $< 126$  mmol/L) fue de un 4,4% en los pacientes con hiponatremia adquirida en el hospital y un 3% en aquellos con hiponatremia al ingreso.

Sin embargo, en un estudio prospectivo más reciente, con 98.400 pacientes, Waikar et al (35) objetivaron una prevalencia de hiponatremia (natremia  $< 135$  mmol/L) de un 19,7%, el 14,5% diagnosticada al ingreso y un 5,2% durante la hospitalización. La hiponatremia al ingreso fue leve (natremia 130 -134 mmol/L) en la mayoría de los pacientes (83%) y grave (natremia  $< 120$  mmol/L) en sólo el 0,2%.

La variación de la frecuencia de hiponatremia en los distintos estudios, puede deberse a la diferencia en la definición, como a la heterogeneidad de la población de pacientes. Pero está claro que la mayoría de las hiponatremias asociadas al ingreso hospitalario son leves y suelen estar presentes en el momento del ingreso. Sin embargo, las hiponatremias moderadas y graves se adquieren habitualmente durante la hospitalización (tabla nº 2).

**Tabla nº 2.** Tasas de hiponatremia al ingreso y desarrolladas en el hospital en razón de su intensidad.

Natremia	<136 mmol/L	<126 mmol/L	< 116 mmol/L
Al ingreso	28,20%	2,50%	0,50%
Adquirida durante la hospitalización	14,40%	3,70%	0,70%
Total	42,60%	6,20%	1,20%

Datos de Hawkins et al. *Clin Chim Acta* 2003.

### Hiponatremia en UCI

La presencia de hiponatremia es frecuente en pacientes críticos. De Vita et al (36), en un análisis retrospectivo de 94 pacientes críticos recogidos durante 3 meses, observaron hiponatremia (natremia <134 mmol/L) en aproximadamente el 25% de los casos. En un 80% de los pacientes con hiponatremia se objetivó alteración de la capacidad dilutora renal. En otro estudio retrospectivo con más de 2.000 pacientes críticos, se encontró una prevalencia de hiponatremia (natremia < 130 mmol/L) de un 14%. En la valoración de la volemia en los pacientes hiponatrémicos, un 25% presentaron hipovolemia, otro 25% hipervolemia y un 50% euvolemia. También observaron una tasa de mortalidad significativamente superior en los pacientes con natremias inferiores a 125 mmol/L (37).

### Hiponatremia en el periodo post-operatorio

En un estudio prospectivo, donde se evaluaron más de 1.000 pacientes quirúrgicos durante 96 días, un 4,4% de los pacientes desarrollaron hiponatremia (natremia < 130 mmol/L) en la primera semana de la intervención quirúrgica. Los tipos de cirugía que presentaron mayor tasa de hiponatremia fueron el trasplante de órgano sólido, la cirugía cardiovascular, gastrointestinal y traumatológica. Aproximadamente un 94% de los pacientes recibían fluidos hipotónicos en el momento del diagnóstico de la hiponatremia (38). La administración de fluidos sin electrolitos también ha sido relacionada con el

desarrollo de hiponatremia postquirúrgica en niños, acompañada de clínica neurológica grave y muerte (12).

En su conjunto, el acto quirúrgico produce una situación de antidiuresis independiente de la existencia o ausencia de hipovolemia, porque se producen una serie de cambios en el medio interno que pueden condicionar la aparición de hiponatremia: la dieta absoluta, el uso de soluciones hipotónicas para la preparación del intestino y la vasoplejía asociada a la inducción de la anestesia que obligan a infundir soluciones intravenosas; la apertura de la piel y la tracción de las vísceras desencadenan reflejos simpáticos y parasimpáticos; el catabolismo aumentado asociado a la activación adrenérgica aumenta la producción de agua libre y los anestésicos derivados de la morfina estimulan la producción de ADH (40). Por otra parte, las náuseas y el dolor, tan frecuentes en el postoperatorio, constituyen un potente estímulo para la secreción de ADH, como lo puede ser también la hipovolemia por pérdida de sangre. Otro factor que interviene en modificaciones del medio interno en la situación quirúrgica es la producción de urea, determinada por la ingesta proteica basal y el funcionamiento del ciclo de la urea hepática, que será relevante en la osmolalidad máxima que puede alcanzar la orina (5). Otro fenómeno relacionado con las hiponatremias postquirúrgicas en los ancianos es la desalinización que parece aumentar con la edad, siendo el principal estímulo la expansión de volumen, que resulta en la activación de circuitos natriuréticos, causando una fase tardía de natriuresis forzada. En ausencia de expansión de volumen se sigue observando natriuresis y puede perpetuar una hiponatremia pese a reponer sueros isotónicos (40).

Recientemente se ha demostrado una relación entre la presencia de hiponatremia preoperatoria y la morbilidad perioperatoria, con un incremento significativo del riesgo de mortalidad a los 30 días, aumento significativo de eventos coronarios, infecciones de la herida quirúrgica, neumonías y prolongación promedio de 1 día de la estancia hospitalaria (41).

### Edad y género en la hiponatremia

La edad también se correlaciona con el riesgo de presentar hiponatremia en los pacientes ingresados (tabla nº 3) (34). Los pacientes ancianos son especialmente vulnerables al desarrollo de hiponatremia, debido a que presentan una menor capacidad de eliminar agua libre de electrolitos y una mayor excreción renal de sodio; sumado a una frecuente exposición a fármacos y enfermedades asociadas a hiponatremia.

Esto es especialmente relevante en mayores de 60 años y en ancianos institucionalizados. Miller et al encontraron una prevalencia de hiponatremia (natremia <135 mmol/L) de un 18% en ancianos institucionalizados frente a un 8% en pacientes de su misma edad que viven en su domicilio. Tras revisar todas las natremias determinadas durante un año de los pacientes institucionalizados, se detectó que hasta un 53% de los sujetos presentaron una natremia inferior a 135 mmol/L. En el 78% de los ancianos con hiponatremia se identificaron como factores precipitantes la administración tanto oral como intravenosa de líquidos hipotónicos, las dietas bajas en sodio, y el aporte de fórmulas de nutrición enteral con bajo contenido en sodio. Se demostró que el 75% de los pacientes con hiponatremia presentaban una alteración de la capacidad dilutora renal cuando se les administraba una sobrecarga de agua (42).

**Tabla nº 3.** Razón de riesgo para hiponatremia por edad respecto a pacientes menores de 40 años.

<b>Natremia</b>	<b>&lt;136 mmol/L</b>	<b>&lt;126 mmol/L</b>	<b>&lt;116 mmol/L</b>
<b>41-50 años</b>	1,5	1,8	0,9
<b>51-60 años</b>	2,5	3,7	4,1
<b>61-70 años</b>	2,8	6	4,4
<b>71-80 años</b>	4,7	7,8	9,7
<b>&gt;81 años</b>	5,8	10,9	12,8

Datos de Hawkins et al. *Clin Chim Acta* 2003.



Las mujeres están más expuestas al desarrollo de hiponatremia (en parte debido a los factores hormonales), por un manejo del transporte celular de sodio y por un volumen de distribución del agua corporal diferente. Supone un factor de riesgo adicional para la aparición de hiponatremia asociada a fármacos como los antiepilépticos, psicotrópicos, diuréticos... (43). Del mismo modo el riesgo relativo de desarrollar encefalopatía hiponatrémica es 28 veces superior al de los hombres (44).

### **1.3.2 Hiponatremia en condiciones especiales**

Algunas condiciones clínicas, como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis, la neumonía, la infección por VIH, las neoplasias y numerosas enfermedades neurológicas, se asocian con mayor frecuencia a hiponatremia.

#### Insuficiencia cardíaca e hiponatremia

El defecto de excreción de agua libre en pacientes con insuficiencia cardíaca es consecuencia de la compleja activación neurohormonal, que a su vez, origina una disminución del gasto cardíaco y del volumen circulante efectivo. La estimulación del SRAA, el sistema nervioso simpático, y en particular la liberación de ADH dan lugar a una disminución de la eliminación de agua libre. La administración de diuréticos acompañada de baja ingesta de sodio también contribuye al desarrollo de hiponatremia en estos pacientes, especialmente en mujeres (45). Así, en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca su incidencia alcanza un 22% y su aparición se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (HR 1,82), y de reingreso (HR 1,52). La corrección de la hiponatremia durante el ingreso parece disminuir la mortalidad posterior al alta de estos pacientes (46). Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada e hiponatremia moderada (natremia <130), que fueron tratados con antagonistas del receptor V2 presentaron menor morbilidad y mortalidad cardiovascular tras el alta, frente a aquellos que recibieron el tratamiento conservador (47).

### Cirrosis e hiponatremia

Por los mismos mecanismos que suceden en la insuficiencia cardíaca (aumento en la activación del SRAA y liberación de ADH), la cirrosis supone una situación en la que se ve disminuida la capacidad de eliminación de agua libre, lo que condicionará una hiponatremia dilucional. La prevalencia de ésta en la cirrosis es mayor que en la insuficiencia cardíaca y afecta al 30-35% de los pacientes ingresados por este motivo (48), especialmente aquellos que presentan ascitis. El grado de hiponatremia puede correlacionarse con el índice de Child- Pugh; aparece con una frecuencia mayor cuanto mayor es el grado de disfunción hepática y con la aparición de complicaciones de la cirrosis. Hon Kim et al (49), compararon las complicaciones relacionadas con la cirrosis en pacientes con sodio menor de 130 mmol/L y mayor de 136 mmol/L. Los primeros presentaron un riesgo relativo (RR) mayor de desarrollar ascitis (RR 2,7), encefalopatía hepática (RR 2,3), peritonitis bacteriana espontánea (RR 2,5) e hidrotórax hepático (RR 5,7).

### Neumonía e hiponatremia

Los mecanismos implicados en el desarrollo de hiponatremia en los pacientes con neumonía no son del todo conocidos, pero se postula la presencia de SIADH. En 71 pacientes con neumonía y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*, se observó una prevalencia de hiponatremia (natremia <135 mmol/L) al ingreso de un 23% (50). Se ha demostrado que la presencia de hiponatremia al ingreso se asocia de forma independiente a una mayor mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (51).

### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e hiponatremia

Las principales causas de hiponatremia en pacientes con SIDA, son la hipovolemia secundaria a pérdidas de fluidos gastrointestinales y el SIADH. En

un estudio prospectivo a 3 meses, se objetivó una incidencia de hiponatremia (natremia  $<135$  mmol/L) de un 38% en 259 pacientes hospitalizados con SIDA. El 22% de los pacientes con hiponatremia, ya la presentaban en el momento del ingreso, de ellos un 43% presentaban hipovolemia clínica secundaria a pérdidas de fluidos gastrointestinales. Sin embargo, el 75% de los pacientes con hiponatremia adquirida en el hospital presentaron euvolemia clínica. La estancia media fue mayor en los pacientes con hiponatremia (17 vs 9 días), al igual que las tasas de mortalidad (37% vs 20%), frente a aquellos sin hiponatremia (52).

### Neoplasia e hiponatremia

La hiponatremia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en pacientes oncológicos, hasta un 23% la presentan en el momento del ingreso y un 24% la desarrollan durante la hospitalización (53).

Entre los principales factores de riesgo se encuentran la quimioterapia (algunos fármacos que estimulan la secreción de ADH, y otros originan pérdidas renales de sodio), tratamientos que inducen la náusea (quimioterapia y opiáceos), la radioterapia abdominal (estimula la liberación de ADH), los vómitos (estimulan la liberación de ADH y originan pérdidas gastrointestinales de sodio), el dolor y algunos fármacos para su control, como la carbamacepina y la morfina estimulan la liberación de ADH. La masiva hidratación que acompaña a la administración de algunos quimioterápicos puede originar o exacerbar la hiponatremia ya presente. Una de las causas más frecuente es el SIADH, objetivado hasta en un 30% de las hiponatremias en pacientes oncológicos, seguido de la hiponatremia hipovolémica en un 28% de los casos (54). El patrón de SIADH tipo A es el más frecuente en los pacientes oncológicos, por la producción ectópica de la vasopresina de manera errática (55), seguido del tipo B o *reset osmostat* (disminución del umbral osmótico de liberación de ADH) (56). Las neoplasias con mayor tasa de hiponatremia son: el cáncer de pulmón

y cabeza-cuello en primer lugar, seguidos de la neoplasia gastrointestinal, el cáncer genitourinario y el hematológico.

Los pacientes oncológicos con hiponatremia presentan mayor estancia media que los pacientes eunatrémicos, y no sólo con hiponatremia grave (OR 2,32 [IC 95%: 1,3–4,0]), sino también moderada (OR 2,9 [IC 95%: 2,6–3,5 ]), y leve (OR 1,9 [IC 95%: 1,8–2,1]). También la mortalidad es mayor en los pacientes oncológicos con hiponatremia frente a los normonatrémicos, para hiponatremia grave (OR 3.46 [IC 95%: 1,1–11,5]), para la moderada (OR 4,7 [IC 95%: 3,2–7.1]), y para la hiponatremia leve (OR 2.0 [IC 95%: 1.4-2.9]) (53).

#### Enfermedades neurológicas e hiponatremia

Numerosas enfermedades del sistema nervioso central se asocian con hiponatremia: hemorragia subaracnoidea (HSA), traumatismo craneoencefálico (TCE), meningitis, encefalitis o tumores cerebrales. Asimismo, se encuentra a menudo en procedimientos neuroquirúrgicos de cualquier tipo, especialmente cirugía de hipófisis, y en terapias neurológicas con fármacos antiepilépticos, antipsicóticos y antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina) (7).

En los pacientes neuroquirúrgicos se ha comunicado hiponatremia hasta en un 50% de los casos (57,58). En un estudio reciente, un 11% de los pacientes ingresados por patologías neuroquirúrgicas desarrollaron hiponatremia durante su estancia en el hospital, de ellos un 5,4% hiponatremia grave (natremia <120 mmol/L). La frecuencia de hiponatremia fue mayor en los casos de HSA (19,6%) y neoplasias intracraneales (15,8%), que en trastornos hipofisarios (6,25%) y TCE (9,6%). En lesiones espinales, la frecuencia fue significativamente menor (0,81%) que en el resto de los pacientes neuroquirúrgicos. La estancia hospitalaria fue significativamente superior en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrémicos, 19 vs 12 días (59).

La hiponatremia es especialmente frecuente en la HSA. En un estudio prospectivo, se detectó hasta en un 33% de los 144 pacientes con HSA (60) y en un 56% de los 316 pacientes de un análisis retrospectivo (58). La hiponatremia fue más frecuente tras el cierre del aneurisma (66%) o su embolización (62%), que en pacientes sometidos a tratamiento conservador (36%) o sin aneurisma identificado (38,8%) (58). Entre las distintas causas de hiponatremia, la más frecuente fue el SIADH, identificado hasta en un 62% de los casos (59). La presencia de hiponatremia es muy relevante en estos pacientes, pues tiene una influencia pronóstica negativa al asociarse a una mayor probabilidad de muerte o estado vegetativo (61) y a un incremento de la isquemia cerebral (62).

En pacientes con TCE, la hiponatremia se ha comunicado en un 14-17% de los casos en estudios prospectivos y retrospectivos (63,64). La causa más frecuente de hiponatremia es el SIADH y, en menor medida el hipopituitarismo y el síndrome pierde sal cerebral (63,64). La hiponatremia en pacientes con TCE, se asocia a mayor estancia hospitalaria y peor recuperación neurológica (64).

En infecciones del SNC, la hiponatremia es una de las complicaciones sistémicas más frecuentes. Hasta un 30 % en pacientes con meningitis bacterianas (65), con mayor frecuencia en la meningitis tuberculosa, dónde puede llegar a alcanzar hasta un 64-85% (65,66). En encefalitis por citomegalovirus, se observado una frecuencia de hiponatremia del 58% en pacientes con SIDA (67).

La hiponatremia es un efecto adverso infrecuente aunque clínicamente importante en asociación a muchos fármacos utilizados en pacientes con enfermedades neurológicas: antiepilépticos, antidepresivos y antipsicóticos. Entre los antiepilépticos, los fármacos que más frecuentemente se asocian con hiponatremia son la carbamazepina y la oxcarbazepina. La frecuencia de

hiponatremia parece mayor con oxcarbazepina que con carbamazepina: en un estudio el 29,9% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y el 13,5% de los pacientes tratados con carbamazepina tuvieron hiponatremia (68). Los principales mecanismos por los que estos fármacos originan hiponatremia son: el incremento de la secreción de ADH, la disminución del umbral de liberación de ADH, y el aumento de la sensibilidad renal a la ADH (69). Los fármacos antidepresivos más comúnmente relacionados con la hiponatremia son los inhibidores de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos, pero también se han descrito casos con la venlafaxina, mirtrazapina y duloxetina. La edad y el sexo femenino incrementan el riesgo de desarrollarla (70). También los fármacos antipsicóticos, neurolépticos típicos y atípicos, pueden inducir hiponatremia (71). En el síndrome neuroléptico maligno también se han comunicado casos de hiponatremia (72).

### **1.3.3 Hiponatremia ambulatoria**

Los estudios de frecuencia de hiponatremia en población ambulatoria son muy limitados. Hawkins et al. encontraron una prevalencia de hiponatremia (natremia < 136 mmol/L) de un 21% en consultas externas y un 7,2% en centros de salud (34). Estas cifras son inferiores a las descritas en el momento del ingreso, que oscilan entorno al 28%. En un estudio poblacional prospectivo en 671 sujetos, se observó una frecuencia de hiponatremia (natremia < 134 mmol/L) de un 2,1% (73).

## **1.4. Morbimortalidad asociada a la hiponatremia**

### **1.4.1. Mortalidad**

En numerosos estudios se ha observado una mayor mortalidad en los pacientes con hiponatremia frente aquellos eunatrémicos (tabla nº4). Sin embargo, no es posible establecer una asociación de causalidad entre ambas.

**Tabla nº 4.** Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia.

	Definición de hiponatremia (mmol/L)	Número de pacientes	Tasa de mortalidad (%)	Mortalidad comparada con pacientes sin hiponatremia
Nzerue et al (2003) (74)	< 115	168	20	(-)
Clayton et al (2006) (75)	≤ 125	108	20	(-)
Gill et al (2006)(76)	< 125	104	27	3,73 [IC 95%: 1,66-8,38]
Hoorn et al (2006)(31)	≤ 125	74	19	(-)
Waikar et al (2009)(35)	<135	98.411	5,4	1,47 [IC 95%: 1,33-1,62]
Wald et al (2010)(77)	<138	53.236	3,4	1,72 [IC 95%: 1,51-1,97]
Chawla et al (2011)(78)	<135	45.693	6,1	2,76 [IC 95%: 2,62-2,90]

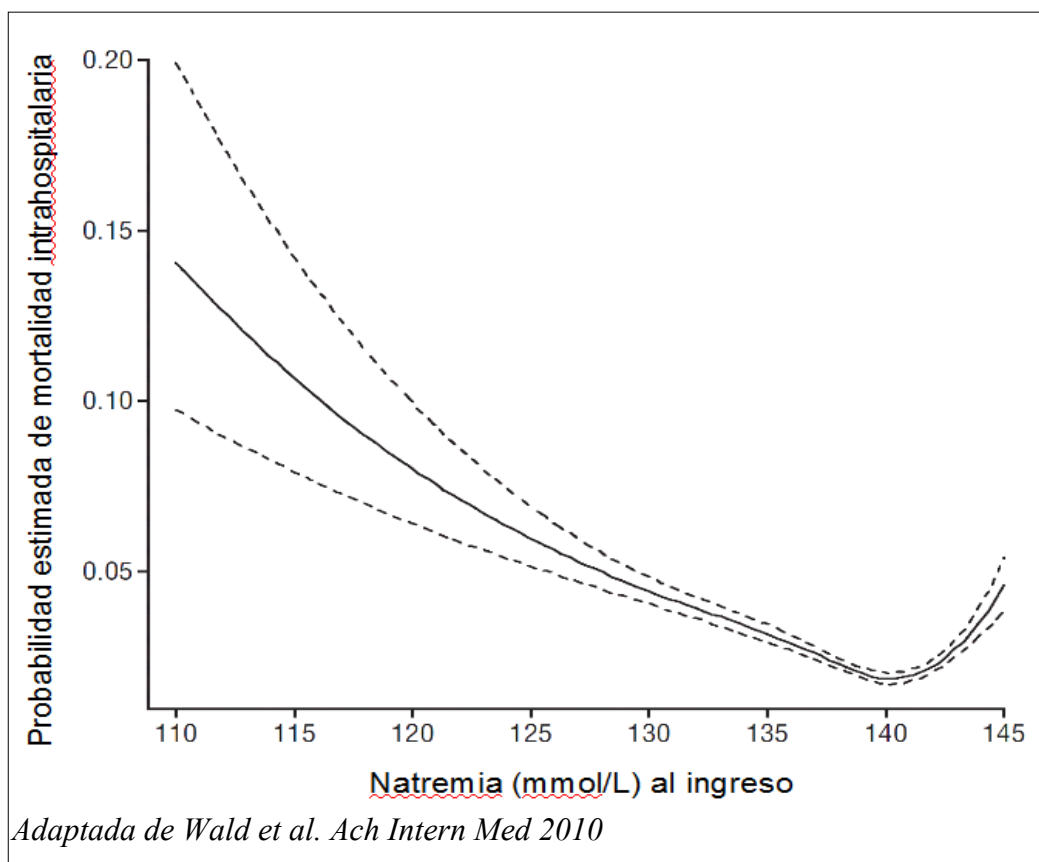
El aumento de mortalidad observado en la hiponatremia grave (natremias inferiores a 120-125 mmol/L) (31,74–76) puede deberse tanto al edema cerebral (desarrollo de hiponatremia en menos de 48 horas) (79,80) como al síndrome de desmielinización osmótica (SDO) que puede aparecer tras una corrección rápida y brusca de la hiponatremia crónica (78). En una serie de 24 pacientes con SDO, el incremento medio de natremia en 48 horas fue de 21 mmol/L (82). La mayoría de los casos de SDO ocurren cuando se excede un incremento superior a 12 mmol/L en las primeras 24 horas, aunque existe algún caso descrito con solo 9-10 mmol/L al día (83). Sin embargo, un incremento mínimo de 6 mmol/L y menor de 8-10 mmol/L en las primeras 24 horas, ha demostrado una disminución de la mortalidad (74,84). Para conseguirlo, es necesario aplicar de forma precoz el tratamiento correcto y monitorizar estrechamente la respuesta al mismo. De tal forma que, Hoorn et al, encontraron una menor mortalidad en los pacientes con hiponatremia grave tratados correctamente frente a aquellos que no recibieron el tratamiento adecuado, 14 vs 36%, (p=0,04) (31). Ayus JC, en 53 mujeres postmenopáusicas con hiponatremia crónica y encefalopatía hiponatrémica, encontró una disminución significativa de la mortalidad y de las secuelas

neurológicas en el grupo que recibió el tratamiento adecuado, frente al resto (44).

También se ha observado una mayor mortalidad en pacientes con hiponatremia no grave (natremia  $>125$  mmol/L) e incluso en aquellos con hiponatremia leve (130-134 mmol/L). Aunque la tasa de mortalidad es inferior a la de pacientes con hiponatremia grave, Waikar et al, en su estudio prospectivo, encontraron un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con hiponatremia leve frente a los pacientes con normonatremia ajustado por edad, género y puntuación en la escala del índice de comorbilidad de Charlson (OR 1,37 [IC 95%: 1,23-1,52]). Incluso observaron como este incremento de mortalidad se mantenía al año y a los cinco años del alta, (HR 1,35 [IC 95%: 1,28-1,43]) y 1,24 [IC 95%: 1,19-1,29]). La relación entre hiponatremia y mortalidad fue más pronunciada en los pacientes con cáncer metastásico (OR 2,05 [IC 95%: 1,67-2,53]), enfermedad cardiovascular (OR 2,26 [IC 95%: 1,62-3,15]) y aquellos intervenidos de cirugía ortopédica (OR 2,31 [IC 95%: 1,25-4,27]). En los pacientes en los que persistía la hiponatremia del ingreso al alta, el riesgo de mortalidad fue mayor que en los sujetos que la corrigieron (OR 2,37 [IC 95%: 2,03-2,77]) vs (OR 1,26 [IC 95%: 1,03-1,52]) (35).

Wald R et al, en su estudio de cohortes, encontraron un incremento del riesgo de mortalidad ajustado por edad, sexo, raza, servicio de hospitalización y comorbilidad, tanto en los pacientes con hiponatremia presente al ingreso (OR 1,52 [IC 95%: 1,36-1,69]) como en aquellos con hiponatremia adquirida durante la hospitalización (OR 1,66 [IC 95%: 1,39-1,98]). Como hallazgo de interés, encontraron una menor mortalidad en los pacientes con natremia entre 138-142 mmol/L (figura nº 8), intervalo que consideraron como nuevo rango de normonatremia (77).

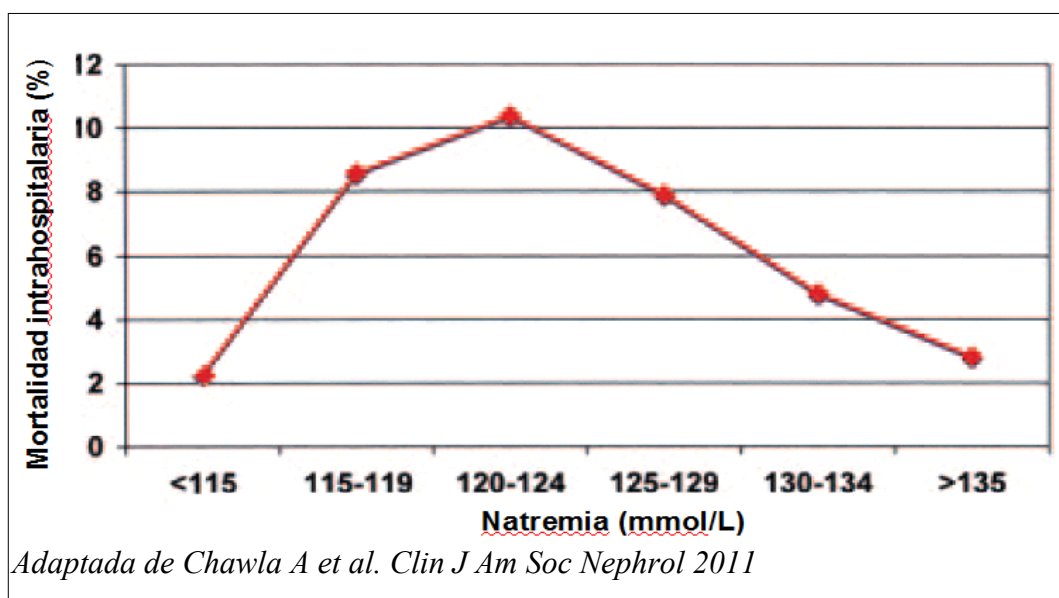




**Figura nº 8.** La curva muestra la asociación entre el nivel de natremia al ingreso y la mortalidad intrahospitalaria, no ajustada. La línea discontinua muestra el intervalo de confianza.

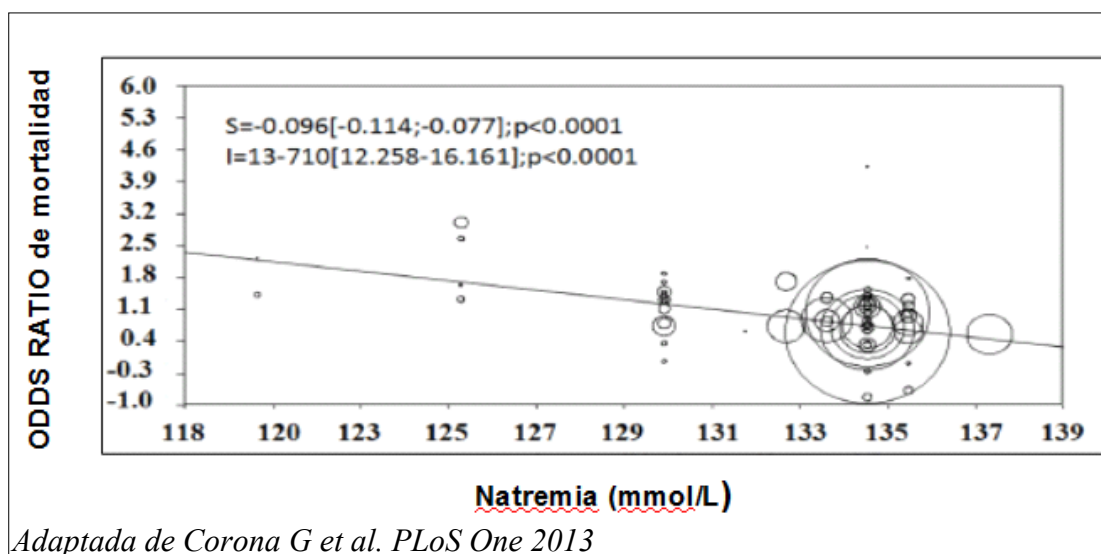
Chawla et al, en su análisis retrospectivo, además de objetivar una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con hiponatremia, observaron un incremento progresivo de la mortalidad a medida que descendían las cifras de natremia desde 134 a 120 mmol/L; sin embargo, ese aumento de mortalidad desaparecía con cifras inferiores a 120 mmol/L, llegando a invertirse la relación (figura nº9). En los pacientes con natremia inferior a 120 mmol/L, se observó mayor presencia de encefalopatía hiponatrémica en los vivos frente a los fallecidos, así como una menor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson (1,6 vs 5,5). No se objetivó ningún caso de SDO y el 75% de los pacientes de ambos grupos recibieron el tratamiento correcto. Con estos datos los autores concluyeron que la mortalidad en los pacientes con hiponatremia

estaba más influenciada por la enfermedad de base que por la gravedad de la hiponatremia (78).



**Figura nº 9.** La curva muestra la asociación entre el nivel de natremia y la mortalidad intrahospitalaria.

En el único metanálisis disponible, realizado con 81 estudios recogidos hasta Octubre del 2012 por Corona G et al, encontraron que la hiponatremia (prevalencia de un 17%) se asociaba a un incremento significativo del riesgo de mortalidad [RR 2,60 (IC 95%: 2,31-2,93), ( $p < 0,0001$ )] ajustado por edad, género y diabetes. Este incremento de mortalidad fue más acusado en pacientes con hiponatremia que estaban diagnosticados de infarto agudo de miocardio, cirrosis e infección pulmonar. En el análisis de regresión múltiple encontraron una correlación negativa entre la natremia y la mortalidad, una vez ajustado por edad, género y diabetes (figura nº 10). Incluso también observaron que reducciones moderadas de natremia (entorno a 4-5 mmol/L), asociaban un incremento de mortalidad (85).



**Figura nº 10.** Asociación entre el nivel de natremia y la mortalidad intrahospitalaria, ajustada por edad, sexo y diabetes.

Un año después de este metaanálisis, en un análisis retrospectivo de 2990 pacientes mayores de 40 años con un seguimiento medio de 5 años, Balling L et al. encontraron una tasa de mortalidad significativamente superior en los pacientes con hiponatremia (natremia < 137 mmol/L) frente a los normonatremicos (27,5% vs 17,7% al año y 79,3% vs 67,4% a los 5 años, p<0,001). La hiponatremia se asoció a un mayor riesgo de mortalidad al año (HR 1,4, [IC 95%: 1,2-1,8]) y a los 5 años (HR 1,2 [IC 95%: 1,1-1,3]), independientemente de la edad, el género y la comorbilidad de base (86).

Recientemente, Tzoulis P et al. han publicado un estudio de casos controles apareados, diseñado con la finalidad de esclarecer el papel de la hiponatremia en la mortalidad, como factor de riesgo independiente o como marcador de gravedad de la enfermedad subyacente. Durante 3 meses recogieron 139 casos con hiponatremia (natremia <128 mmol/L), y en función del género, edad y servicio de hospitalización seleccionaron 254 controles; de ellos 116 no presentaron hiponatremia ni al ingreso ni durante el mismo. Al comparar los casos con los controles normonatremicos, no se encontraron diferencias significativas en edad, género, nivel de creatinina ni tasa de admisión en UCI,

pero sí en la estancia media (12 vs 8 días,  $p < 0,01$ ). La tasa de mortalidad fue significativamente superior en los casos frente a los controles, 17,3% vs 1,7% ( $p < 0,01$ ), con una OR de 11,89 ( IC 95%: 2,75-51,51 ). Al analizar en profundidad los 24 casos fallecidos, la natremia nadir fue de 124 [122-126] mmol/L y su última natremia de 132 [127-136] mmol/L, en ninguno se encontraron datos clínicos de encefalopatía hiponatémica ni SDO, aunque sí se observó la presencia de una mayor gravedad de su enfermedad de base (87).

Por lo tanto los pacientes con hiponatremia presentan mayor riesgo de mortalidad que los sujetos con normonatremia, pero por otro lado los pacientes con hiponatremia que fallecen presentan mayor gravedad de su enfermedad de base y ausencia de complicaciones propias de la hiponatremia (encefalopatía hiponatémica y SDO). Para explicar dicha contradicción se han elaborado tres posibles teorías (88,89):

- A) La hiponatremia refleja la gravedad de la enfermedad de base, más que contribuir directamente a la mortalidad.
- B) La hiponatremia podría ser la causa directa de muerte.
- C) La hiponatremia contribuye indirectamente al exceso de mortalidad a través de la disfunción orgánica que puede llegar a originar.

La hipótesis C podría explicar el papel de la hiponatremia como factor de riesgo independiente de mortalidad, observado en los estudios de Tzoulis P (87), Wald R (77) y Balling L (86). La ausencia de datos sobre el potencial efecto de la hiponatremia en órganos y sistemas, diferentes al cerebro, en combinación con la evidencia creciente del papel de la hiponatremia en la fisiopatología de la osteoporosis (90), sugiere que la hiponatremia puede tener otros efectos fisiológicos aún no desvelados (88). Por ejemplo, la hiponatremia puede inducir inmunosupresión por el incremento de la ADH, presente en la mayoría de los

casos de hiponatremia (18), ya que se ha demostrado en modelos animales que niveles elevados de ADH inducen descenso de mediadores proinflamatorios y reclutamiento de neutrófilos, con un consecuente aumento de la carga bacteriana (91). Aunque esta hipótesis de inhibición de respuesta del sistema inmune por el incremento de ADH en la hiponatremia necesita ser demostrada en humanos. Sin embargo, hace años ya se identificó, en un estudio, a la hiponatremia como factor de riesgo de adquisición de bacteriemia por *S. Aureus* en el hospital (92).

Recientes estudios en animales también han demostrado que la hiponatremia puede disminuir la contractilidad cardíaca mediante la inhibición de los canales de calcio del miocito (93), además puede causar cardiomiopatía con fibrosis perivascular e intersticial (94) y empeorar la tolerancia a la isquemia miocárdica por el incremento del estrés oxidativo y apoptosis (95).

Ninguna de las tres hipótesis son excluyentes y en diversos casos puede darse una u otra, como sugieren Hoorn et al. (88,89). Por ejemplo, la hiponatremia podría ser un marcador de gravedad y de alteración hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardíaca y cirrosis (89,95). Por otro lado, en pacientes con hiponatremia aguda y edema cerebral, sería la principal causa de mortalidad (79,80). Y por último, la hiponatremia podría contribuir a la mortalidad a través de mecanismos aún no conocidos en pacientes con SIADH.

Con respecto, a la disminución de la mortalidad con la corrección de la hiponatremia, no existen estudios aleatorizados que hayan podido demostrarlo, entre otros motivos por no ser ético privar de un tratamiento adecuado de la hiponatremia a ningún paciente. Pero en el estudio retrospectivo de Waikar et al, se objetivó una atenuación del riesgo de mortalidad en el subgrupo de pacientes en los que se corrigió la hiponatremia (35). También Hoorn y Ayus, encontraron una disminución de la mortalidad en hiponatremia severa en los pacientes tratados adecuadamente (31,44).

### 1.4.2 Estancia media y reingresos

En varios estudios se ha observado una mayor estancia hospitalaria en los pacientes con hiponatremia frente a los pacientes con eunatremia (77,86,87,96,97).

En 2008, Zilberberg M et al, comunicaron una estancia media significativamente superior en pacientes con hiponatremia al ingreso frente a aquellos eunatrémicos, 8,6 (DE 8,0) vs 7,2 (DE 8,2) días ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante ajustado por otros factores de confusión, encontraron un incremento significativo de 1 día extra de hospitalización en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrémicos ( $p < 0,001$ ) (96).

Posteriormente, Wald et al, también encontraron una estancia media mayor en pacientes hiponatrémicos (natremia  $< 138$  mmol/L) frente eunatrémicos, con una OR de 1,64 [IC 95%: 1,60-1,68] ajustado por edad, género, raza y puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson. Además observaron que a medida que empeoraba la natremia incrementaba la estancia media, obteniendo una OR ajustada de 3,46 [IC 95%: 3,01-3,98] para natremias inferiores a 127 mEq/L (77). Sin embargo, Callahan MA et al. no hallaron diferencias en estancia media entre hiponatremia leve (129-134 mmol/L) y moderada ( $< 129$  mmol/L) al ingreso, quizás justificado porque la variación entre hiponatremia leve y moderada era menor que la de Wald et al. Sí encontraron mayor estancia media al comparar los hiponatrémicos con los normonatrémicos, 8 vs 6 días ( $p < 0,001$ ) (98).

Por otra parte, en el estudio de casos-control apareados realizado por Amin et al, además de objetivar un incremento significativo de la estancia media en pacientes hiponatrémicos, observaron un riesgo de reingreso en los primeros 30 días, siendo un 15% superior en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrémicos, ajustado por factores de confusión ( $p < 0,001$ ) (97). En un

estudio similar a este, también se encontró una probabilidad de reingreso en los pacientes hiponatrélicos significativamente superior a los eunatrélicos (OR 4,76 [IC 95% 4,31-5,26]), ajustado por factores de confusión (99).

Más recientemente, Tzoulis P et al. y Balling et al, también han objetivado un incremento significativo de la estancia media en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrélicos, de 4 y 2 días, respectivamente (86,87).

### **1.4.3 Costes Asociados**

En 2008, Shea et al. investigaron el impacto económico de la hiponatremia a través de la información recogida en las bases de datos de distintas aseguradoras de Estados Unidos. A pesar de las limitaciones del estudio, la hiponatremia se asoció, de forma independiente, a un incremento significativo de los costes médicos directos a los 6 y a los 12 meses, 41,2 % [IC 95%: 30,3-53,0] y 45,7% [IC 95%: 55,0-100,7] respectivamente, con respecto a los pacientes sin hiponatremia, ajustado por edad, género, región y comorbilidad. El 75% y el 95% de los costes médicos estimados a los 6 meses y 12 meses respectivamente, fueron atribuidos al periodo de hospitalización (100).

Por la misma fecha, Zilberberg M et al, además de documentar una mayor estancia media, mortalidad e ingreso en UCI en los pacientes con hiponatremia al ingreso frente a los normonatrélicos, hallaron un incremento significativo de los costes médicos directos, 16.502+/-28.984 vs 13.558+/- 24.640 dolares, respectivamente ( $p<0,001$ ). En el análisis de regresión multivariante ajustado por edad, sexo, región, tipo de hospital, índice de comorbilidad de Charlson, y mortalidad, la hiponatremia se asoció a un incremento significativo de 2290 euros con respecto a la normonatremia ( $p<0,001$ ) (96). También en el estudio retrospectivo de Callahan MA et al, junto a la mayor estancia media, los costes fueron significativamente superiores en los pacientes con hiponatremia moderada-severa y moderada-leve frente a los normonatrélicos, 16.600,

14.300 y 13.100 dólares, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (98).

Posteriormente, Amin A et al, en su estudio de casos-control apareado por grado de comorbilidad previamente comentado, además del incremento de estancia media y reingreso en los pacientes con hiponatremia al ingreso, la hiponatremia se asoció con un incremento significativo de los costes hospitalarios de un 8,2% [IC 95%: 7,4%-9,0%] ( $p = 0,001$ ) (97).

### **1.5. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia**

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son principalmente neurológicas, como consecuencia del edema cerebral inducido por el movimiento de agua al espacio intracelular (7). La clínica neurológica oscila desde síntomas inespecíficos como cefalea, letargia y confusión hasta manifestaciones más graves como disminución del nivel de consciencia, coma, convulsiones y muerte. Estos últimos síntomas, habitualmente cursan con natremias inferiores a 120-125 mmol/L (101).

La gravedad de la clínica neurológica depende del grado de hiponatremia y la velocidad de instauración de la misma. El descenso rápido (en menos de 24-48 horas) y moderado de la natremia ( $>10$  mEq/L), produce un edema cerebral con un incremento significativo del volumen neuronal (hasta un 180%). Dicho aumento de volumen puede producir herniación cerebral y muerte, debido a la incapacidad de expansión cerebral en la cavidad craneal. Por ello, de inmediato se activan mecanismos de defensa para disminuir el edema cerebral; inicialmente se produce una extrusión de iones (cloro, sodio y potasio) que arrastran agua al espacio extracelular y posteriormente la salida de osmolitos orgánicos (inositol, glutamato, GABA...), que se completa pasadas las primeras 48 horas con una reducción significativa del edema cerebral (102).



Por lo tanto, la hiponatremia aguda, definida por una duración menor de 48 horas, implica una mayor gravedad de la clínica neurológica a causa del edema cerebral. Dicha gravedad neurológica puede verse exacerbada en niños (menor capacidad craneal) y mujeres en edad fértil (actividad estrogénica) (44) y en pacientes con hipoxemia (103).

En la hiponatremia crónica, definida por una duración superior a 48 horas, la clínica neurológica suele ser más leve e inespecífica. En los últimos años, se ha demostrado que la hiponatremia crónica no es asintomática e inocua. De tal manera que Renneboog et al. observaron un mayor deterioro cognitivo en los pacientes con hiponatremia crónica leve vs a los eunatrémicos (104). Resultados similares se encontraron en un estudio realizado en pacientes ingresados en una unidad de geriatría, donde los pacientes con natremia inferior a 131 mmol/L presentaron al ingreso peor puntuación en los test geriátricos de valoración funcional frente a los controles apareados eunatrémicos (105). También se ha objetivado una mayor inestabilidad de la marcha en los pacientes con hiponatremia crónica frente a los eunatrémicos, que a su vez incrementa el número de caídas. Según Renneboog, los pacientes con hiponatremia se caen hasta 67 veces más que los controles normonatrémicos. La inestabilidad de la marcha en los pacientes hiponatrémicos mejora significativamente tras corregir la hiponatremia (104). Runkle et al. observaron, en pacientes ancianos con hiponatremia por SIADH, una mejoría significativa de la capacidad funcional tras la corrección de su hiponatremia crónica leve y mantenimiento de la eunatremia con antagonistas del receptor V2 (tolvaptan) (106).

A parte la clínica neurológica, la hiponatremia puede producir otras manifestaciones. Entre las más conocidas se encuentra la osteoporosis. Verbalis et al. ha demostrado en animales de experimentación que la hiponatremia severa mantenida induce una marcada osteoporosis, con un incremento en el número de osteoclastos y de la actividad reabsortiva. En

humanos, la hiponatremia leve se ha asociado con osteoporosis a nivel del cuello femoral en el estudio NHANES III, con un OR de 2,87 tras ajustar por otros factores (90). Por otra parte, se ha observado un mayor riesgo de fractura en los pacientes con hiponatremia (107), probablemente debido a la mayor frecuencia de caídas espontáneas y por la osteoporosis inducida por la hiponatremia. Los pacientes con fractura de cadera por caída espontánea presentan 4,8 veces más hiponatremia que los controles apareados (108).

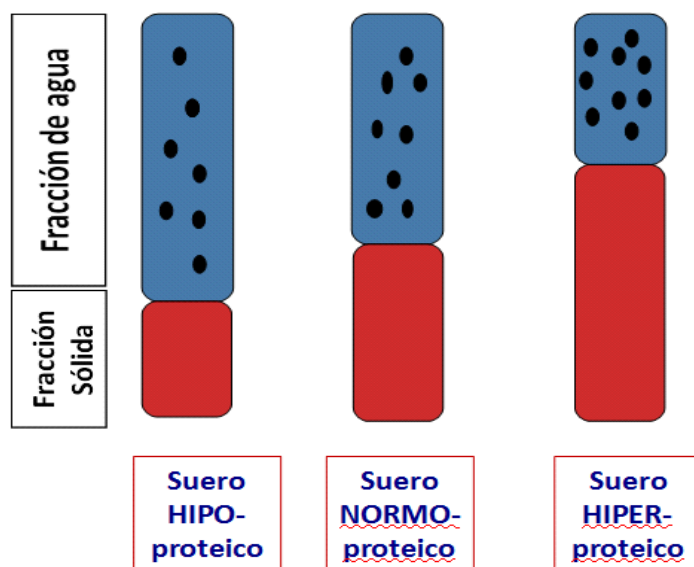
## **1.6. Diagnóstico y etiología de la hiponatremia**

### **1.6.1 Detección de la hiponatremia**

En la detección de la hiponatremia, definida como natremia sérica (NaS) inferior a 135 mmol/L, es fundamental corregir la natremia por concentración de glucosa plasmática para evitar la hiponatremia translocacional originada por la hiperglucemia. El ajuste se debe realizar de tal manera que por cada 100 mg/dl de glucemia superior a 100 mg/dl, se suman 1,6 mmol/L a la NaS determinada, y si las cifras de glucemia superan 400-440 mg/dl, se añaden 4 mmol/L por cada 100 mg/dl adicionales de glucemia. Otra alternativa, aunque menos precisa, es utilizar 2,4 mmol/L como factor de corrección (109).

También hay que descartar la presencia de pseudohiponatremia (hiponatremia con osmolalidad plasmática no descendida), en pacientes con niveles elevados de triglicéridos o de proteínas totales (PT), cuando se ha determinado la NaS por el método indirecto (MI) de medición de electrolitos. A nivel hospitalario, la hipoproteinemia es mucho más frecuente que la hipertrigliceridemia e hiperproteinemia. En pacientes con hipoproteinemia el MI infraestima el valor real de la natremia. El MI mide la cantidad de sodio de la fracción líquida del suero en el volumen total del mismo (incluida la fracción sólida), a diferencia del método directo (MD) que mide únicamente la cantidad de sodio en la fracción líquida del suero. Este último es más preciso cuando la fracción líquida del

suero se encuentra modificada, como ocurre principalmente con la variación de los niveles de PT (110). Así, en pacientes con hiperproteinemia (mieloma, gammapatías...) la fracción del líquido del suero está disminuida, y en pacientes con hipoproteinemia (cirugía, enfermedad aguda grave, desnutrición, síndrome nefrótico, síndrome pierde proteínas...) está aumentada (figura nº11).



**Figura nº 11.** Distribución de las fracciones líquida y sólida del suero, en sueros Hipo-, Normo- e Hiper-proteico.

En un estudio prospectivo realizado en un hospital de tercer nivel, Dimeski et al. determinaron en 345 pacientes la NaS por ambos métodos y el nivel de PT. Un 70% presentaron hipoproteinemia ( $PT < 6 \text{ g/dl}$ ) y un 7% hiperproteinemia ( $PT > 8,3 \text{ g/dl}$ ). El 6% de los pacientes con normoproteinemia y el 52% con hipoproteinemia, presentaron una diferencia de 4 mmol/L entre ambos métodos, debido a que el MI excedió la determinación del MD. Sin embargo, en los pacientes con hiperproteinemia la prevalencia de la diferencia de 4 mmol/L fue de un 20% a expensas de la infraestimación del MI de la determinación del MD (111). En otro estudio realizado en 190 pacientes críticos, Chow et al. encontraron una frecuencia de hipoproteinemia de un 85% ( $PT < 6 \text{ g/dl}$ ) y una diferencia de NaS entre ambos métodos de 3,5 mmol/L, a expensas de una

mayor NaS determinada por el MI. La prevalencia de hiponatremia fue menor en el MI al clasificar erróneamente un 27% de las muestras, 19% como pseudonormonatremia y 8% como pseudohipernatremia (112).

En los hospitales que no disponen de MD para determinar el valor real de NaS en situaciones de hipo- e hiperproteninemia, se puede estimar dicho valor con una fórmula  $[NaS \times 93/99,1 - (0,7 \times PT)]$  que corrige la NaS determinada por el MI (113). Su aplicación es importante sobretodo en pacientes con hipoproteinemia, donde la diferencia de la NaS es mayor, y por tanto hay más infradiagnóstico de hiponatremia.

En los pacientes que reciben NP es frecuente la presencia de situaciones que conllevan hipoproteinemia, entre ellas la cirugía, enfermedad aguda grave, enfermedades intestinales con pérdida de proteínas, la desnutrición y alguna otra circunstancia. Además, habitualmente desarrollan hiperglucemia e hipertrigliceridemia, complicaciones metabólicas frecuentes de la NP. Por ello, es importante corregir la natremia por glucemia, PT y excluir aquellas determinaciones de NaS realizadas con niveles de TG superiores a 400 mg/dl.

### **1.6.2 Clasificación de la hiponatremia**

La clasificación de la hiponatremia por la volemia clínica del paciente es imprescindible para un correcto diagnóstico y tratamiento de la misma. Los pacientes con hiponatremia pueden presentar: hipervolemia (incremento del agua corporal total, mala distribución de la misma), hipovolemia (disminución del agua corporal total) o euvolemia.

Tanto la hiponatremia hipovolémica como la hipervolémica tienen en común un bajo volumen circulante efectivo (VCE), que estimula la secreción de ADH vía barorreceptores, y que se acompaña de una disminución de la perfusión renal, con una elevación en la activación del SRAA, una reducción en el flujo por las

asas de Henle y, por consiguiente, una importante reabsorción renal de sodio. Además también existe un incremento en la reabsorción de agua libre inducida por la ADH a nivel del túbulo colector (17). El sodio urinario estará habitualmente por debajo de 20 mmol/L.

En el caso de la hiponatremia “euvolémica”, el VCE es normal o incluso elevado (como en el SIADH), y la perfusión renal está incrementada, con inhibición del SRAA (reducción de la reabsorción proximal y distal de sodio), y disminución de la reabsorción de sodio flujo-dependiente de las asas de Henle, con incremento en la reabsorción de agua libre inducida por ADH en el colector (114). El sodio urinario será superior a 40 mmol/L si el aporte de sal del paciente es suficiente.

El examen físico es esencial para la clasificación de la volemia (tabla nº 5). La detección de pacientes con hipervolemia es fácil, ya que se caracteriza por la presencia de tercer espacio (edemas, ascitis...). Sin embargo, a veces no es fácil diferenciar la hipovolemia de la euvoemia (115). Entre los signos que ayudan a diferenciar los distintos estados de volemia se encuentran: la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa yugular (PVY), tensión ocular (106) y signos de tercer espacio (ascitis, edema pulmonar...).

**Tabla nº 5.** Diagnóstico diferencial entre hiponatremia hiper-, normo- e hipovolémica, en base a la exploración física.

<b>Tipo de Hiponatremia</b>	Hipervolémica	Euvolémica	Hipovolémica
<b>Exploración física característica</b>	TECER ESPACIO (ascitis, edema pulmonar, edemas periféricos).	AUSENCIA DE TERCER ESPACIO Y DE SIGNOS DE HIPOVOLEMIA	PA disminuida FC elevada Tensión ocular baja PVY baja (onda del pulso por debajo del ángulo del esternón)

### 1.6.3 Diagnóstico diferencial y etiología de la hiponatremia

A) Hiponatremia con VCE bajo (hiponatremia hipo- e hipervolémica).

Los pacientes con bajo VCE tienden a presentar un incremento de la urea y la creatinina en sangre, a medida que desciende la natremia. El sodio en orina suele ser inferior a 20 mmol/L (116), como se ha descrito previamente, aunque puede estar elevado en aquellos pacientes con hiponatremia hipovolémica, por pérdidas renales de sodio (116), como sucede en el hipoaldosteronismo primario (aislado o asociado a déficit de glucocorticoides), el uso de diuréticos y el síndrome pierde sal cerebral/renal. En la tabla nº 6 se muestran las causas de hiponatremia hiper-e hipo-volémica.

**Tabla nº 6.** Causas de hiponatremia hiper- e hipo-volémica.

Hiponatremia Hipovolémica		Hiponatremia Hipervolémica
Sin pérdidas renales de sodio	Con pérdidas renales de sodio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardíaca</li> <li>- Cirrosis hepática</li> <li>- Insuficiencia renal crónica/aguda</li> <li>- Síndrome nefrótico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales: diarreas, vómitos, fístulas intestinales, pancreatitis ...</li> <li>- Hemorragia</li> <li>- Quemaduras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuréticos</li> <li>- Hipoaldosteronismo</li> <li>- Insuficiencia suprarrenal primaria</li> <li>- Síndrome pierde sal cerebral/renal</li> </ul>	

B) Hiponatremia con VCE normal-elevado (hiponatremia euvolémica).

A diferencia de los pacientes con bajo VCE, los pacientes con VCE normal-elevado presentan un descenso de la urea, la creatinina y el ácido úrico a medida que disminuye la natremia.

Dentro de este grupo de euvolemia clínica, se incluye pacientes con polidipsia primaria, intoxicación aguda de agua, baja ingesta de sal o bien hipersecreción

de la ADH no inducida por estímulo de barorreceptores (bajo VCE) ni por hiperosmolalidad sanguínea, hipersecreción que se denomina "familia de ADH" (106).

- En la polidipsia primaria el sodio en orina es menor de 20 mmol/L, incluso de 10 mmol/L, y la osmolaridad urinaria  $< 100$  mOsm/kg. Los pacientes suelen presentar natremia en el rango bajo de la normalidad, ó discretamente inferior a 135 mmol/L, mientras la hipoosmolaridad plasmática inhiba la secreción de ADH y la poliuria esté asegurada. Sin embargo, estos pacientes pueden desarrollar hiponatremia marcada si la polidipsia se acompaña de baja ingesta de soluto (5) o de hipersecreción de ADH secundaria a estímulos no osmóticos (dolor, náusea, estrés...).

- En la intoxicación aguda de agua, la orina puede estar diluída, pero el sodio urinario así como la osmolalidad urinaria pueden estar elevados si la náusea inducida por la distensión gástrica estimula la secreción de ADH.

- La baja ingesta de sal por sí misma, no causa hiponatremia. La hiponatremia aparece cuando la baja ingesta de sal se acompaña de pérdidas renales y extrarrenales de sodio, y/o de un bajo consumo proteico (fuente de urea, necesaria para la acuarexis) (5), cómo se ha mencionado previamente.

- La hiponatremia euvolémica mediada por ADH (familia ADH), se caracteriza por una inadecuada inhibición de la ADH por la hipoosmolalidad plasmática. Niveles elevados de ADH, a través de su unión al receptor V2, originan un incremento de canales de acuaporina 2 en la membrana apical del túbulo colector, con la consecuente reabsorción de agua. Cuando se alcanza un suficiente número de canales de acuaporina 2, la osmolalidad del túbulo colector distal (la de la orina) entra en equilibrio con la de la médula renal (117). Por lo tanto, la osmolalidad urinaria refleja directamente la osmolalidad de la médula renal, e indirectamente informa de los niveles de ADH circulantes. De

tal manera que la hiponatremia euvolémica mediada por ADH se caracteriza por una osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada ( $>100$  mOsm/kg) para la hipoosmolalidad plasmática, junto a un sodio urinario  $> 40$  mEq/L (con aporte de sal suficiente) (116,118).

Dentro del subgrupo de hiponatremia euvolémica mediada por ADH se encuentran las siguientes entidades:

a) Hiponatremia inducida por el déficit de ACTH. El déficit de ACTH inducirá una elevación de la secreción de la ADH y CRH parvocelulares (9,10), al reducirse el feedback negativo del cortisol sobre el hipotálamo, y dará un cuadro idéntico al SIADH. No obstante, si el déficit de ACTH se acompaña también de un déficit parvocelular hipotalámico, no se originará hiponatremia.

b) Hiponatremia euvolémica por tiazidas. En aquellos casos en los que predomina la acción de la ADH por estímulo de la tiazida, sobre el déficit de VCE causado por la pérdida renal de sodio (119).

c) Hiponatremia por hipotiroidismo severo. Poco frecuente, sólo en pacientes con hipotiroidismo severo que reúnen criterios de coma mixedematoso, por la dificultad de excreción de agua (120).

d) Hiponatremia inducida por estímulos fisiológicos de la ADH (dolor y la náusea). Ambos son potentes estímulos de la secreción de ADH, principalmente a través de la porción parvocelular, en el caso del dolor nociceptivo (121).

e) Secreción inadecuada de ADH (SIADH). El SIADH es un diagnóstico de exclusión dentro de la hiponatremia euvolémica. Para poder establecer su presencia es necesario la ausencia de toma de diuréticos en las 48 horas previas, control de la náusea y el dolor, descartar un déficit de ACTH e



hipotiroidismo severo (122). El SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica (123) y representa hasta un 38% de las hiponatremias generales (124). En la tabla nº 7, se muestran las diferentes etiologías del SIADH.

**Tabla nº 7.** Principales causas de SIADH.

<b>Cáncer</b>	<b>Carcinomas</b> (ejemplos: pulmón, orofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario). <b>Linfoma; Sarcoma</b>
<b>Enfermedades pulmonares</b>	<b>Infecciones</b> (neumonía, absceso, tuberculosis) <b>Asma; Fibrosis quística; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Insuficiencia respiratoria; Ventilación mecánica</b>
<b>Trastorno del SNC</b>	<b>Infecciones</b> (encefalitis, meningitis); <b>Hemorragia (subaracnoidea) masas y traumatismo craneo encefálico ; Otros</b> (esclerosis múltiple, síndrome de Guillen Barré)
<b>Fármacos</b>	<b>Estimulación de la liberación de ADH o aumento de su secreción</b> (cloropropamida, carbamacepina, anti-psicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina) <b>Análogos de la vasopresina</b> (desmopresina).
<b>Otros</b>	<b>Hereditario; Idiopático; Transitorio</b> (náuseas,dolor,estrés); <b>SIDA</b>

*Adaptada de Ellison DH et al. New England J Med 2007.*

## 1.7. Tratamiento de la hiponatremia

Para conseguir una respuesta eficaz al tratamiento de la hiponatremia, es necesario seleccionarlo en base al diagnóstico correcto de la misma (115). En un estudio observacional prospectivo sobre el manejo de la hiponatremia hiper- y euvolémica, realizado en 225 hospitales de Estados Unidos y Europa, se recogieron 3.087 pacientes con hiponatremia. De ellos un 48% presentaban hiponatremia euvolémica, dentro de los cuales un 95% se consideraron SIADH. Sin embargo, sólo un 27% disponían del estudio completo de SIADH. El 55%

de todos los pacientes fueron tratados con restricción de fluidos y solución salina isotónica, sin tener presente la predicción de respuesta a los mismos (osmolalidad en orina y fórmula de Furst). De tal manera que al alta, el 78% de los pacientes presentaron natremia inferior a 135 mmol/L, y de ellos un 49% inferior a 130 mmol/L (123). Este estudio pone de manifiesto la necesidad de un correcto diagnóstico de la hiponatremia y la selección del tratamiento adecuado en base al mismo, y a una serie de parámetros (osmolalidad urinaria y fórmula de Furst) (125).

En el tratamiento de la hiponatremia existen 2 abordajes, uno para los pacientes con clínica neurológica grave (generalmente natremia <120 mmol/L y/o descenso rápido de más de 10 mmol/L en menos de 24-48 horas) y otro para la hiponatremia con clínica neurológica no grave ( natremia > 120 mmol/L, e instauración progresiva de la misma ) (115,116).

Por lo tanto el primer paso en el tratamiento de la hiponatremia es la valoración de la clínica neurológica, seguido de la volemia, y estudio analítico básico (106,115,116).

### **1.7.1 Tratamiento de la hiponatremia grave**

El tratamiento de la hiponatremia con clínica neurológica grave debe ser precoz, y su principal objetivo es mejorar la sintomatología neurológica a través de la disminución del edema cerebral, y no alcanzar la eunatremia. Se ha demostrado que un incremento discreto de natremia, entorno a 4-6 mmol/L, disminuye un 50% el edema cerebral (126). Para ello es necesario administrar una solución con la suficiente osmolaridad (solución salina hipertónica al 3%) como para mover agua del interior celular al espacio extracelular. La solución hipertónica, se puede pautar en forma de bolos (100 ml cada 10 min, máximo 3) o en perfusión continua (ritmo de 0,5 a 2 ml/kg/h, en función de la gravedad) (115,116). Se debe monitorizar la clínica neurológica y medir la natremia cada

2-4 horas, retirando la solución hipertónica cuando se objetive una mejoría de la sintomatología o el incremento de natremia sea igual o superior a 6 mmol/L (115,116).

Con respecto al incremento máximo de natremia en las primeras 24-48 horas, en pacientes con hiponatremia aguda (comienzo en menos de 24-48 horas) no existen límites. Sin embargo, en pacientes con hiponatremia crónica (duración >48 horas, o desconocimiento de su inicio), dicho incremento debe establecerse en base a la presencia de factores de riesgo de desarrollo de SDO (alcohólicos, desnutridos, hipopotasemia y hepatopatía crónica avanzada) (83). El riesgo de SDO es en función del incremento de natremia a las 24 y 48 horas, y no del incremento en las primeras 6 horas, ni se relaciona con el tipo de terapia utilizada. En el 50% de los casos estudiados, la subida de natremia fue mayor de 25 mmol/L en 48 horas y en la mayoría, superior a 12 mmol/L en las primeras 24 horas (82). Aunque se han documentado casos con incrementos de 9-10 mmol/l en 24 horas (83). Las últimas guías recomiendan que en los pacientes con riesgo elevado de SDO, el incremento máximo en las primeras 24 horas y a diario no supere los 8 mmol/L. En los pacientes con riesgo bajo de SDO el incremento máximo en las primeras 24 horas y a diario no debe sobrepasar los 10-12 mmol/L, ni los 18 mmol/L cada 48 horas. Si se superan estos incrementos habrá que aplicar suero glucosado al 5% y desmopresina, para inducir un redescenso de la natremia hasta la cifra, que resulte de la suma de la natremia de partida más el límite máximo de subida (115).

El diagnóstico del SDO es puramente clínico (aparición de confusión, disfagia, disartria y crisis comiciales tras 2-6 días de la corrección excesiva de natremia), puesto que las lesiones desmielinizantes tardan hasta 4 semanas en observarse en la resonancia magnética. Las lesiones son habitualmente irreversibles y no tienen tratamiento específico alguno.

### 1.7.2 Tratamiento de la hiponatremia no grave

En pacientes sin clínica neurológica grave, el tratamiento debe enfocarse en base al tipo de hiponatremia (hipo-, hiper- y eu-volémica ), respetando también los límites de incremento máximo de natremia citados previamente (115). Así, en pacientes con hiponatremia hipovolémica se deberá reponer la volemia (solución salina isótonica, expansores del plasma, hemoconcentrados en caso de hemorragias...) y a su vez solucionar la causa subyacente como la retirada del diurético o la administración de fludrocortisona en el hipoaldosterismo primario aislado, en pacientes con pérdidas renales de sodio. En pacientes con hiponatremia hipervolémica, con VCE no descendido el objetivo es favorecer la diuresis, mediante diuréticos de asa, y mejor aún la acuaresis a través de la administración de antagonistas del receptor V2 (47,127). En aquellos pacientes hipervolémicos con disminución del VCE, el objetivo principal es incrementar el volumen plasmático y disminuir el líquido intersticial, mediante el aporte equilibrado de soluto y acuareético/diurético.

En pacientes con hiponatremia euvolémica, causada por la elevación no osmótica de la ADH, fisiológica (náusea, dolor...) o inapropiada (SIADH), el objetivo principal del tratamiento es la eliminación renal de agua libre. En pacientes con una elevación fisiológica de la ADH, el control de la náusea y el dolor, darán lugar a la disminución de los niveles de ADH y su efecto renal, favoreciendo la acuaresis. En el caso del SIADH, responsable del 95% de las hiponatremias euvolémicas (123) y de un 38% del total de todas las hiponatremias (124), el tratamiento debe ser individualizado (106,116). La elección del tratamiento (restricción hídrica, furosemida, tolvaptan y urea) debe realizarse en base a la duración estimada del SIADH (transitorio o crónico), el resultado de la fórmula de Furst (sodio + potasio en orina / sodio sérico), la osmolalidad urinaria (OsmU) y la capacidad del paciente para cumplir la restricción hídrica (106,116). Independientemente del tratamiento seleccionado, hay que asegurar un consumo mínimo de sodio (136 mEq/día) para compensar

las pérdidas renales de sodio, secundarias a la hiperfiltración por el incremento del VCE. En la tabla nº 8 se muestra las distintas terapias para el SIADH y sus indicaciones. En una serie de 43 pacientes con SIADH, se ha demostrado la eficacia del tratamiento individualizado, seleccionado en función de los criterios previamente citados (128).

**Tabla nº 8.** Tratamientos para el SIADH y sus indicaciones

Terapia	Indicaciones
Restricción hídrica	<u>Fórmula Furst</u> (NaU+KU/NaS) <0,5 (RH a 1 L) y 0,5-1 (RH a 0,5 L, no mantener más de 48 hs y evitar en desnutridos). <u>Capacidad de cumplimiento</u> (medicación iv, sueroterapia, nutrición artificial).
Furosemida	OsmU >350 mOsm/kg SIADH transitorio
Tolvaptán	Ausencia de respuesta a RH e incapacidad para su cumplimiento Ausencia de respuesta a Furosemida. SIADH crónico
Urea	SIADH tipo D

Osm U (osmolalidad en orina); NaU (sodio en orina); KU (potasio en orina); NaS (sodio sérico).

Los pacientes con nutrición parenteral e hiponatremia, deben recibir tratamiento en base al tipo de hiponatremia ( hiper-, hipo- y eu-volémica ), al igual que los pacientes sin dicho soporte nutricional. De tal manera que la sociedad americana de nutrición parenteral y enteral (ASPEN), recomienda aumentar el volumen de la fórmula de nutrición parenteral en pacientes con hiponatremia hipovolémica, y concentrarlo en aquellos con hiponatremia eu- e hipervolémica, añadiendo si es necesario furosemida y/o antagonistas del receptor V2 (conivaptan o tolvaptan) (129). En una serie de 20 pacientes con nutrición parenteral e hiponatremia, se demostró la eficacia del tratamiento pautado en función del tipo de hiponatremia, de tal manera que la natremia previa era de 131,3 [129,0-132,9] mmol/L y a las 72 horas del inicio del

tratamiento de 135 [133,0-137,4] mmol/L ( $p < 0,001$ ) (130). En la tabla nº 9 se muestra el tratamiento pautado en función del tipo de hiponatremia y la repuesta al mismo.

**Tabla nº 9.** Tratamiento de la hiponatremia en pacientes con NP.

	Tratamiento	Natremia pre-tratamiento (mmol/L)	Natremia post-tratamiento (mmol/L)
<b>Hiponatremia Euvolémica (14/20)</b>			
3/14 Elevación de ADH por Dolor	Analgesia	132,5 [RI 131,6-137,6]	137,5 [RI 133 -138]
10/14 SIADH	(8) ↓ Volumen + ↑ de Na en la NP (2) Tolvaptan	129 [RI 129-133] 127,8 [RI 126,6-129]	134 [RI 133,2-134,1] 137 [RI 136-138]
1/14 Tiazida	Retirada de Tiazida	133	137
<b>Hiponatremia Hipovolémica (2/20)</b>	↑ Volumen de NP	132 [RI 124-133,7]	135 [RI 134,1-136,5]
<b>Hiponatremia Hipervolémica (4/20)</b>	↓ Volumen de NP + Furosemida	130,5 [RI 130-131]	137,5 [RI 133-142]

Adaptada de Gómez-Hoyos et al. *Endocr Abstr 15 Th Eur Congr Endocrinol 2013*. RI (rango intercuartílico) ; NP (nutrición parenteral).

## 1.8. Nutrición artificial por vía parenteral

### 1.8.1 Definición

La nutrición parenteral es una modalidad de soporte nutricional que consiste en la administración de nutrientes de forma directa al torrente circulatorio, en pacientes que son incapaces de alcanzar los requerimientos nutricionales y en los que no se puede utilizar con seguridad el tracto gastrointestinal. El aporte de nutrientes por vía extradigestiva puede hacerse con preferencia por un acceso venoso central (el más utilizado) o bien por vía periférica cuando la osmolaridad de la fórmula lo permite. Se trata de una técnica compleja, ya que

los nutrientes administrados de forma intravenosa tienen características especiales, además de lo que supone la “rotura” de la barrera cutánea, la eliminación de los procesos digestivos y hepáticos, que aumentan la posibilidad de complicaciones. Por ello, su empleo debe ajustarse a las indicaciones aceptadas, a una prescripción adecuada de nutrientes, a una administración correcta y a una evaluación clínico-analítica periódica (131).

La NP puede ser total o parcial en función de que cubra o no los requerimientos nutricionales del paciente. Puede elaborarse en la propia farmacia del hospital o se pueden adquirir en forma de bolsas comerciales ya preparadas. Estas últimas incluyen formulaciones con y sin electrolitos; los macronutrientes vienen separados en compartimentos diferentes y se mezclan cuando van a ser administrados al paciente. Las fórmulas de NP elaboradas en los servicios de farmacia hospitalarios pueden ser estandarizadas o individualizadas para pacientes cuya situación clínica requiere la modificación de las cantidades de nutrientes normalmente recomendadas.

### **1.8.2 Indicaciones y contraindicaciones**

La indicación general de la nutrición parenteral es la imposibilidad de administrar nutrientes por vía enteral por un periodo superior a 7-10 días, que se reduce a 5-7 días si el paciente presenta desnutrición (132). Las indicaciones de la NP se recogen en la tabla nº10.

Entre las principales contraindicaciones de la NP, se encuentran:

- Una duración prevista menor de 5 días en el paciente desnutrido y menor de 7 días en pacientes con buena situación nutricional previa.
- Cirugía de Urgencia
- Pronóstico no mejorable con soporte nutricional agresivo
- Rechazo de otros tratamientos médicos o quirúrgicos

**Tabla nº 10.** Principales indicaciones de la nutrición parenteral.

<b>Tratamiento primario en fallo intestinal</b>	<b>Tratamiento electivo de soporte para reposo intestinal</b>	<b>Aumento de requerimientos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía abdominal mayor</li> <li>- Resección intestinal masiva</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal con brote severo</li> <li>- Enteritis por radiación</li> <li>- Diarrea grave</li> <li>- Vómitos intratables</li> <li>- Íleo intestinal</li> <li>- Obstrucción Intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía abdominal mayor</li> <li>- Resección intestinal masiva</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Íleo intestinal</li> <li>- Pancreatitis aguda grave</li> <li>- Fístulas digestivas altas de alto débito</li> <li>- Obstrucción intestinal</li> <li>- Hemorragia digestiva alta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis aguda grave</li> <li>- Pacientes críticos</li> <li>- Grandes quemados</li> <li>- Pacientes desnutridos en radio o quimioterapia, o trasplante de médula ósea, con imposibilidad de alimentación oral o NE.</li> </ul>

### 1.8.3 Cálculo de los requerimientos y composición de la nutrición parenteral

#### Energía

Los requerimientos energéticos de un enfermo son las calorías necesarias para el mantenimiento del gasto energético basal y para cubrir los requerimientos asociados a la enfermedad y suelen estimarse aplicando diferentes ecuaciones (la ecuación de Harris-Benedict o de la OMS) (132). Otro método alternativo es estimar las Kcal diarias por peso del paciente en función del grado de estrés: por ejemplo de 20-25 kcal/kg/día si el estrés metabólico es bajo y 30 kcal/kg/día si es elevado (133).

#### Agua

Los requerimientos de agua del ser humano son muy variables, pero pueden calcularse en adultos entre 30 y 40 ml/kg/día o 1-1,5 ml de agua por cada kcal de alimentación (132). Tanto el déficit como el exceso de aporte de agua en pacientes hospitalizados implican consecuencias serias, entre las más



comunes se encuentra la hiponatremia por sobrecarga de fluidos hipotónicos (31). En pacientes quirúrgicos malnutridos, se ha observado un peor pronóstico con el aporte elevado de agua ( $>45$  ml/L) por la NP, durante el periodo perioperatorio (134).

Teniendo en cuenta que los pacientes que requieren NP tienen una situación clínica comprometida, es imprescindible realizar un balance hídrico a diario, teniendo en cuenta el volumen total de fluidos que recibe el paciente y las pérdidas por sondajes, drenajes y pérdidas insensibles. Además, se debe considerar el estado de la volemia del paciente, situaciones que conllevan antidiuresis (elevación no osmótica de la ADH), y ajustar el aporte total de fluidos en base a las variaciones de la natremia plasmática (135,136).

#### Hidratos de carbono

Los carbohidratos son la fuente principal de energía de la NP, constituyen aproximadamente el 50-60% de las calorías no proteicas administradas. Los requerimientos de hidratos de carbono son similares para los sujetos sanos y enfermos, aproximadamente 4-5 g/kg/día (132). Sin embargo, es frecuente que haya resistencia a la insulina, sobre todo en pacientes críticos, por lo que su tolerancia disminuye. Se recomienda aportar un mínimo de 100-150 g de hidratos de carbono al día para evitar la gluconeogénesis a partir de aminoácidos musculares y la cetosis por degradación de grasas. Existe una tasa máxima de oxidación de glucosa, que en adultos es de 4-5 mg/kg/min, y que por encima de esta cantidad se aumentaría la lipogénesis con depósito de grasa en el hígado (hígado graso) e incremento de la producción de anhídrido carbónico, lo que podría contribuir al inicio o empeoramiento de una insuficiencia respiratoria (137).

Como fuente de hidrato de carbono, se utilizan soluciones estériles de monosacáridos, fundamentalmente D- glucosa, por ser el más fisiológico.

Existen soluciones de glucosa de distintas concentraciones, desde un 5 al 70%. Se expresa habitualmente como glucosa anhidra y aporta 4 kcal/g. Si se expresa como glucosa monohidratada, el valor energético es de 3,4 kcal/g.

### Proteínas

Los aminoácidos participan en múltiples funciones, además de su papel en la síntesis proteica, son precursores de moléculas con actividad biológica. También aportan energía (4 Kcal/g), al oxidarse.

Aunque las recomendaciones de ingesta proteica en sujetos sanos son de 0,8 g/kg/día, en pacientes hospitalizados son mayores los requerimientos según su nivel de estrés: leve (1g/kg/día), moderado (1,3 g/kg/día), grave (1,5 g/kg/día) y muy grave (2g/kg/día) (132). La enfermedad incrementa el catabolismo proteico y produce una pérdida del mecanismo de adaptación al ayuno. En pacientes con estrés severo, el catabolismo no es revertido con el aporte de dosis de 1,5-2 g/kg/día, pero sí se disminuye al máximo su degradación.

El aporte proteico en NP se realiza en forma de soluciones con mezclas de aminoácidos libres, que aportan todos los aminoácidos esenciales y alguno de los no esenciales en proporciones variables. Existen diferentes soluciones de aminoácidos, pero habitualmente se utiliza una solución estándar que aporta entre un 25-45% de aminoácidos esenciales, y casi todos los aminoácidos proteicos en proporciones adecuadas.

### Lípidos

Las emulsiones grasas se utilizan en nutrición parenteral como sustrato energético y como fuente de ácidos grasos esenciales. Se recomienda una cantidad mínima del 5% de las calorías totales para evitar el riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales. El aporte habitual de lípidos en la NP es del 40-50%

de las calorías no proteicas. La cantidad diaria de lípidos no debe superar nunca los 2,5 g/kg/día, y en muchos casos, especialmente en el paciente crítico, no se recomiendan cantidades superiores a 1 g/kg/día (132).

Las emulsiones grasas utilizadas son liposomas constituidos por una fase acuosa (rica en glicerol), un estabilizador de la emulsión (lecitina) y una fase lipídica en forma de triglicéridos. Son parecidos a los quilomicrones pero sin apoproteínas. Existen diferentes emulsiones que combinan aceite de coco (ácidos grasos de cadena corta) con aceite de soja (ácidos grasos de cadena larga) y/o aceite de oliva (ácido oleico), y ácidos grasos omega 3.

### Electrolitos

Los requerimientos diarios de electrolitos por vía parenteral en adultos dependen de las pérdidas que puedan existir de los mismos y de la presencia de un déficit previo, pero las recomendaciones generales son 1-2 mEq/kg de sodio y potasio, 10-15 mEq de calcio, 8-20 mEq de magnesio, 20-40 mEq de fosfato y las cantidades de cloro y acetato precisas para mantener el equilibrio ácido-base (132). Los electrolitos pueden añadirse a la mezcla de NP de forma individual o en forma de solución multielectrolítica. Esta última facilita la elaboración de la NP, pero puede ser inadecuada por no adaptarse las necesidades individuales de cada paciente.

### Vitaminas y Oligoelementos

Las vitaminas se añaden en forma de viales multivitamínicos preparados de acuerdo con la recomendación de necesidades de vitaminas por vía intravenosa, al igual que los oligoelementos (132). No existe la posibilidad, cómo en otros países, de individualizar los aportes de las distintas vitaminas y oligoelementos según la patología del paciente; salvo para el cinc (en fístulas, diarreas...) y para el hierro (anemia ferropénica previa).

#### 1.8.4 Seguimiento y monitorización

Para prevenir las posibles complicaciones de la NP, es importante realizar un seguimiento de los pacientes por el equipo de nutrición, llevando a cabo una monitorización y registro según el protocolo de cada centro (137,138). La seguridad y eficacia de la NP deben valorarse monitorizando regularmente algunos datos clínicos y bioquímicos. Los datos deben recogerse de un modo sistemático, que permita observar de un vistazo cualquier cambio significativo. Las tablas nº 11 y nº12 muestran los controles clínicos y analíticos recomendados durante la administración de la NP (132).

**Tabla nº 11.** Controles clínicos recomendados durante la administración de la nutrición parenteral.

	<b>Frecuencia</b>
<b>Controles que valoran la eficacia</b>	
Peso corporal y otros parámetros antropométricos	Según situación clínica
Fuerza: dinamómetro	
<b>Controles que valoran la seguridad</b>	
Peso corporal	A corto plazo, indica balance hídrico
Balance diario de líquidos y volemia clínica	A diario
Vía central (inspección de signos de inflamación o infección)	Control y cura por enfermería, 1 o 2 veces por semana
Temperatura, Frecuencia cardíaca, y Tensión arterial	Por turno de enfermería

**Tabla nº 12.** Controles analíticos recomendados durante la administración de la NP.

Parámetro	Periodicidad
Glucosa	Capilar cada 8 horas hasta asegurar normoglucemia. Diario en pacientes inestables y cada 3-4 días o si se necesita.
K, Na, Cl	Al inicio, y diario en pacientes inestables. Cada 3-4 días y cuando sea necesario.
Hematología	Al inicio y semanal
Proteínas totales, albúmina, transferrina y prealbúmina	Al inicio y semanal
Pruebas de función hepática	Al inicio y semanal, diario en pacientes inestables
Colesterol y Triglicéridos	Al inicio y semanal
Urea y Creatinina	Al inicio y semanal
Ca, P, Mg y Zn	Al inicio y semanal
Vitaminas y oligoelementos	NP de larga duración o déficit

K (potasio); Na (sodio); Cl (cloro); Ca (calcio); P (fósforo); Mg (magnesio); Zn (cinc).

### 1.8.5 Principales complicaciones

Entre las principales complicaciones de la administración de la NP se encuentran las relacionadas con el catéter (mecánicas e infecciosas) y las complicaciones metabólicas.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter central

##### a) Mecánicas

- Malposición del catéter: es la complicación mecánica más frecuente y puede ocasionar perforación vascular. La posición óptima de la punta del catéter debe ser a 3-5 cm de la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha: más arriba aumenta el riesgo de trombosis y más abajo de arritmias.

- Neumotórax: es la segunda complicación mecánica más frecuente, tras a malposición. Hay mayor riesgo en pacientes delgados, deshidratados o con ventilación mecánica.
- Oclusión del catéter: la causa más frecuente es la trombosis, aunque también puede deberse a la precipitación de sustancias contenidas en la NP: Ca/P, lípidos, fármacos... Se manifiesta por dificultad en la extracción y/o infusión a través del catéter.
- Trombosis venosa: puede originarse en la luz del catéter impidiendo el paso de los líquidos, o alrededor del mismo originando desde síntomas locales hasta un tromboembolismo. Con frecuencia pasa inadvertida por la ausencia de síntomas locales (edema local, circulación colateral...).
- Otras, menos frecuentes son: lesión de la arteria subclavia, embolia gaseosa, rotura con embolismo distal, lesión del plexo braquial, punción del conducto torácico.

#### b) Infecciosas

La infección asociada a catéter es importante por el riesgo que implica para el paciente. Son muy frecuentes, aunque su incidencia es variable en distintas series: quemados de UCI (14,7/1000 días de cateterización), médico-quirúrgicos (4,5/1000 días de cateterización) y más baja en los pacientes domiciliarios. Una tasa máxima de 0,45-1 episodios infecciosos/año de cateterización para NP hospitalaria y 0,1-0,5 en NP domiciliaria es aceptable e inevitable aún bajo óptimas condiciones. Lo importante es la prevención, el diagnóstico y el tratamiento precoz (139).

#### Complicaciones metabólicas

Entre las complicaciones metabólicas más frecuentes se encuentran:

- Hiperglucemia: glucemia capilar >180 mg/dl, es la complicación metabólica más frecuente en pacientes con NP, hasta un 51% de pacientes no críticos la desarrollan tras la administración de la misma. Mayor predisposición en pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado de base y situaciones de estrés (sepsis, cirugía...). Se asocia a mayor mortalidad y estancia hospitalaria (140).
  
- Alteración de los iones : niveles de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio fuera del rango normal. Se desconoce su prevalencia real en pacientes con NP, a pesar de la alta probabilidad de desarrollo de las mismas presente en estos pacientes. Sobre todo de la hiponatremia, la alteración iónica más frecuente tanto a nivel hospitalario como ambulatorio (7). La hiponatremia no sólo es importante por su elevada prevalencia, sino también por la mayor morbimortalidad que asocia (20,31,35,74–78,85–87,96,141). La hiponatremia se produce por una ganancia neta de agua, independiente de la cantidad corporal de sodio. Este incremento de agua es causado por una alteración de la ADH, hormona que controla la eliminación renal de agua libre (3). En la gran mayoría de las ocasiones, la hiponatremia se debe a una hipersecreción no osmótica de la ADH que evita la eliminación renal de agua libre (antidiuresis), con la consecuente dilución del sodio plasmático (20). Las principales causas de esta elevación de la ADH son: la hipovolemia, estímulos no específicos (dolor, náusea, estrés y cirugía) y el SIADH (8). Estas situaciones están habitualmente presentes en los pacientes hospitalizados, y más aún en aquellos pacientes ingresados en medicina interna y cirugía general (31). Estos pacientes en ocasiones precisan NP, por necesidad de reposo intestinal (cirugía mayor abdominal, pancreatitis aguda grave, obstrucción intestinal, fístulas digestivas, mucositis...) y fallo intestinal (vómitos intratables, diarreas graves, enteritis rádica, síndrome de intestino corto...). Por lo tanto, los pacientes con NP reúnen con frecuencia circunstancias que favorecen la

antidiuresis, además de recibir un mayor aporte de fluidos. Los líquidos pueden no ser eliminados adecuadamente por el riñón y diluir el sodio plasmático, originando hiponatremia. En ocasiones, a lo anterior se suman las pérdidas renales y extrarenales de sodio, que pueden exacerbar el cuadro.

- Hipertrigliceremia: incremento de los niveles de triglicéridos un 150% sobre el límite superior de la normalidad. Se produce cuando se supera la capacidad plasmática de aclaramiento lipídico (críticos, hepatópatas, exceso de aporte...). Es una complicación común, aunque se desconoce su prevalencia real.
- Alteraciones hepatobiliares: observadas entre el 20 y el 90% de los pacientes que reciben NP (142). Pueden aparecer a las pocas semanas de iniciada la NP, aunque es más frecuente en pacientes con NP prolongada. La etiología es multifactorial (exceso de calorías, infección, ausencia de circulación enterohepática...) (143).
- Síndrome de realimentación: se produce en pacientes muy desnutridos (metabolismo energético basado en la utilización de ácidos grasos) cuando reciben un aporte elevado de glucosa; el incremento concomitante de la secreción de insulina promueve la entrada al interior de las células de potasio y fosfato, reduciéndose sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto se caracteriza por hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia; acompañadas de alteraciones cardíacas y sobrecarga de volumen. Puede asociar alteraciones neurológicas en relación con el déficit de tiamina (144).



### 1.9. Justificación de la presente tesis doctoral

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente a nivel hospitalario, y asocia una mayor morbimortalidad. Sin embargo, en los pacientes hospitalizados con NP se desconoce su frecuencia; a pesar que este tipo de paciente con frecuencia presentan numerosas circunstancias (situaciones de antidiuresis, mayor aporte de fluidos y pérdidas de sodio) que favorecen la aparición de hiponatremia. También se desconce el papel de la hiponatremia en la morbimortalidad de estos pacientes.

En los pacientes que reciben NP es frecuente la presencia de situaciones que conllevan hipoproteinemia, entre ellas la cirugía, la enfermedad aguda grave, las enfermedades intestinales con pérdida de proteínas, la desnutrición y otras circunstancias. En la determinación de la natremia sérica, la variación de los niveles de proteínas totales puede modificar la cifra real de natremia. La hipoproteinemia sobrestima el valor real de la natremia, y por lo tanto infradiagnostica la hiponatremia. Para evitar lo anterior, es necesario corregir la natremia por nivel de proteínas totales.

Por todo lo comentado anteriormente y dada la ausencia de trabajos previos, se ha considerado oportuno y necesario el estudio en nuestro medio de la hiponatremia en pacientes con NP desde varias perspectivas diferentes:

- El conocimiento de la frecuencia de la hiponatremia en pacientes con NP, en un hospital de tercer nivel y su comparación con pacientes sin dicho soporte nutricional.
- El conocimiento de la frecuencia de la hiponatremia en pacientes con NP, al corregir la natremia sérica por proteínas totales; así como su diferencia con la natremia sérica no corregida por proteínas totales.

- La evaluación del comportamiento de la natremia y la hiponatremia en pacientes con NP ; así cómo la influencia de la fórmula y otras variables clínicas en el desarrollo de la misma.
- La evaluación del papel de la natremia y de la hiponatremia ya diagnosticada, en la estancia media, la mortalidad y el reingreso de pacientes con NP.

Para ello, y con el fin de aportar conocimiento de la hiponatremia en la NP se ha realizado este estudio cuyos objetivos específicos se detallan a continuación.



## **2. Hipótesis y objetivos**



## **2.1. Hipótesis**

La frecuencia de hiponatremia en el entorno hospitalario es mayor en los pacientes que reciben soporte nutricional por vía parenteral que en los pacientes que no lo precisan.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1 Objetivo principal**

Determinar la frecuencia de hiponatremia ( $<135$  mmol/L) en los pacientes hospitalizados con nutrición parenteral y compararla con la de pacientes de características similares sin dicho soporte.

### **2.2.2 Objetivos secundarios**

- 1) Estudiar la diferencia de frecuencia de hiponatremia entre la natremia determinada en suero y la natremia sérica corregida por niveles de proteínas totales (natremia verdadera) en pacientes con nutrición parenteral, durante la administración de la misma.
- 2) Describir el comportamiento de la natremia e hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral, durante el ingreso y en el periodo de administración de la misma.
- 3) Describir el papel de la fórmula de la nutrición parenteral y otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la nutrición parenteral.

4) Estudiar el papel de la natremia y la hiponatremia ya diagnosticada, en la estancia media, la mortalidad intrahospitalaria y el reingreso en pacientes con nutrición parenteral.

## **3. Material   métodos**





### **3.1. Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional analítico. Aprobado por el comité de ética del HCSC.

### **3.2. Tamaño muestral**

Para conseguir una precisión del 6,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción es del 19,0% (frecuencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados) será necesario incluir 165 unidades experimentales en el estudio. Si la proporción fuera del 30,0% (frecuencia de hiponatremia en pacientes con NP), será necesario incluir 225 unidades experimentales en el estudio.

### **3.3. Población a estudio**

#### **3.3.1 Grupo de pacientes con NP**

##### Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) durante el periodo del 1 de Noviembre del 2011 al 1 de Junio del 2012 que hayan recibido nutrición parenteral total (entendiéndose como tal la que cubra más del 70% de los requerimientos estimados diarios por vía parenteral) durante su estancia en la planta de hospitalización.

##### Criterios de exclusión

- Pacientes de cuidados intensivos
- Pacientes con NP domiciliaria ingresados

- Nutrición parenteral intradialítica.
- Nutrición parenteral suplementaria.
- Pacientes menores de 18 años o gestantes.

### **3.3.2 Grupo control**

Pacientes hospitalizados durante el mismo periodo de tiempo y con una distribución por servicios similar a la muestra que reciben NP, con un rango de edad aproximado, mismo sexo y diagnóstico principal.

## **3.4. Proceso de selección**

### **3.4.1 Grupo de pacientes con NP**

Se recogieron los pacientes con NP durante el periodo del 1 de noviembre del 2011 al 1 de Junio del 2012, del archivo de NP de la Unidad de Nutrición del HCSC. Se registraron los datos (demográficos, clínicos, analíticos y composición de la NP) de las variables a estudio de la plantilla de administración de la NP de la Unidad de Nutrición - ANEXO 1-, del programa *EOLHIS* del laboratorio central y del programa "Paciente" del HCSC.

### **3.4.2 Grupo control**

Se solicitó a la Unidad de Codificación del HSCS la recogida de todos los pacientes hospitalizados durante el periodo del 1 de Noviembre del 2011 al 1 de Junio del 2012 con la siguiente información: identificación del paciente (número de historia clínica), edad, sexo, diagnóstico principal, fecha de alta y servicio de hospitalización. La selección fue realizada a través del programa *ALCOR-GRD-Análisis Estadístico Clínico Asistencial*, en el que se hallan documentados todos los informes de alta con el diagnóstico principal y secundarios codificados por la clasificación de la CIE-9-MC.

De los 11.000 pacientes facilitados por la Unidad de Codificación, la unidad de estadística del HCSC identificó a los pacientes con NP y fueron eliminados. De los restantes, seleccionó todos aquellos que presentaban el mismo sexo, mismo diagnóstico principal codificado por CIE-9-MC, periodo de hospitalización (a partir de la fecha de alta, con una variación máxima de 10 días) y mismo rango de edad (rangos: 18-45, 46-65, 66-80 y >80 años) que el grupo de NP.

Del grupo control obtenido, se recogieron los datos de las variables a estudio a través del programa "Paciente" (datos demográficos y clínicos) y del programa *EOLHIS* del laboratorio (datos analíticos).

### **3.5. Variables incluidas**

#### **3.5.1. Variables principales**

##### **En ambos grupos:**

- **Natremia sérica al ingreso** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE). Se considera la primera natremia aquella que se determina en el momento de la hospitalización del paciente.

- **Natremia sérica al alta del paciente** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE). Se considera a la última natremia sérica determinada previa al alta hospitalaria del paciente.

- **Natremia sérica nadir** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos ISE. Se considera la natremia nadir a aquella natremia más baja presentada durante todo el ingreso.

- **Hiponatremia sérica al ingreso hospitalario** (categórica binaria). Definida como la cifra de natremia sérica al ingreso hospitalario inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio sérico por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Hiponatremia sérica al alta hospitalaria** (categórica binaria). Definida como la cifra de natremia sérica al alta hospitalaria inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio sérico por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Hiponatremia sérica desarrollada durante el ingreso hospitalario** (categórica binaria). Definida como la cifra de natremia sérica inferior a 135 mmol/L de nuevo diagnóstico durante el ingreso, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio sérico por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Fecha de diagnóstico de hiponatremia sérica** (fecha).

- **Hiponatremia sérica grave** (categoría binaria). Definida como la cifra de natremia nadir inferior a 125 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio sérico por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl); 0= no hiponatremia grave, 1= sí hiponatremia grave.

**Sólo en el grupo de pacientes con NP:**

- **Natremia sérica basal** (cuantitativa continua) –mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE). Se considera natremia

sérica basal a aquella natremia sérica determinada previamente al inicio de la NP.

- **Natremia sérica corregida por nivel de proteínas totales (PT) basal** (cuantitativa continua) -mmol/l-. Se considera natremia sérica basal corregida por PT a aquella natremia sérica determinada previamente al inicio de la NP, calculada a partir de la fórmula establecida para su corrección por PT cuando es medida por ISE. Natremia corregida por PT =  $(\text{natremia sérica} \times 93) / 99,1 - (0,7 \times \text{PT})$ .

- **Natremia sérica post-retirada de la NP** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE). Es la primera natremia determinada en las siguientes 72 horas a la retirada de NP.

- **Todas las cifras de PT determinadas durante la administración de la NP** (cuantitativa continua) -g/dl-. Determinado por método de Biuret a punto final con lectura a 540 nm.

- **Creatinina basal** (cuantitativa continua) -mg/dl-. Determinado por método de Jaffé cinético compensado trazable al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS). Se considera la creatinina basal a aquella creatinina que se determina al inicio de la NP.

- **Urea basal** (cuantitativa continua) -mg/dl-. Determinada mediante método colorimétrico de Ureasa cinética con lectura a 340 nm. Se considera la urea basal a aquella urea que se determina al inicio de la NP.

- **Estimación del filtrado glomerular (EFG) basal** (cuantitativa continua) -ml/min-. Mediante el MDRD-4-IDMS  $[\text{EFG} = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer})]$ . Se considera la EFG basal a aquella EFG que se determina al inicio de la NP.

- **Todas las natremias séricas determinadas durante la administración de NP** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE).
- **Todas las natremias corregidas por PT durante la administración de NP** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Calculada a partir de la natremia sérica y el nivel de PT.
- **Fechas de determinación de cada una de la natremias** (fecha).
- **Natremia sérica nadir** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Determinado por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE). Se considera natremia nadir a aquella natremia más baja determinada durante el tratamiento con NP.
- **Natremia corregida por PT nadir** (cuantitativa continua) -mmol/L-. Se considera natremia nadir corregida por PT a aquella natremia sérica corregida por PT más baja, durante el tratamiento con NP.
- **Hiponatremia sérica basal** (categórica binaria). Definida como natremia basal inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) y tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 600 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.
- **Hiponatremia corregida por PT basal** (categórica binaria). Definida como natremia basal inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) y por PT  $[(\text{natremia sérica} \times 93) / 99,1 - (0,7 \times \text{PT})]$ , tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 600 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Hiponatremia sérica “incidente”** (categórica binaria). Definida como natremia inferior a 135 mmol/L de nuevo diagnóstico durante la administración de NP, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) y tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 600 mg/dl). 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Hiponatremia corregida por PT “incidente”** (categórica binaria). Definida como natremia inferior a 135 mmol/L de nuevo diagnóstico durante la administración de NP, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) y por PT  $[(\text{natremia sérica} \times 93) / 99,1 - (0,7 \times \text{PT})]$ , tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 600 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

- **Hiponatremia sérica post-retirada de la NP** (categórica binaria). Definida como la primera natremia tras 72 horas de retirada de la NP inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) y tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 600 mg/dl); 0 = no hiponatremia, 1 = sí hiponatremia.

### 3.5.2. Variables secundarias

#### 3.5.2.1 Variables demográficas

**En ambos grupos:**

- **Fecha de nacimiento** (fecha)

- **Fecha de ingreso** (fecha)



- **Fecha de alta** (fecha)
- **Edad** (cuantitativa discreta). Calculada a partir de la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de la NP.
- **Sexo** (categórica binaria): 0 = hombre, 1 = mujer.
- **Servicio responsable del paciente** (categórica de 16 categorías). Según datos del Programa Clínica: 1 = Medicina Interna, 2 = Oncología, 3 = Hematología, 4 = Digestivo, 5 = Geriatria, 6 = Nefrología, 7 = Neurología, 8 = Cirugía General, 9 = Neurocirugía, 10 = Traumatología, 11 = Urología, 12 = Neumología, 13 = Psiquiatria, 14 = Endocrino, 15 = Ginecología y 16 = Cirugía Vascular.
- **Diagnóstico principal del paciente** (categórica de 30 categorías). Diagnóstico responsable de la hospitalización, clasificado en función de las patologías valoradas con mayor frecuencia por la Unidad de Nutrición: neoplasia (NEO) de cabeza y cuello, NEO de pulmón, NEO de esófago, NEO gástrica, hepatocarcinoma, NEO de páncreas, NEO de intestino delgado, NEO de intestino grueso, NEO de vía biliar, NEO de vejiga, leucemia, linfoma, mieloma, NEO de mama, NEO de ovario, absceso abdominal, colangitis, colecistitis, colelitiasis, pancreatitis aguda, diverticulitis, obstrucción intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hemorragia digestiva alta, isquemia intestinal, fístulas intestinales, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebro vascular.
- **Grupos diagnósticos** (categórica de 9 categorías). Grupo diagnóstico en cual se clasifican los diagnósticos principales en función del tipo de patología: NEO de cabeza y cuello, NEO digestiva, NEO pulmón, NEO vejiga, NEO hematológica, NEO ginecológica, patología de la vía digestiva y patología del sistema nervioso central (SNC).

**En el grupo de pacientes con NP :**

- **Peso** (cuantitativa continua) -kg- .Peso anotado en la hoja de seguimiento - ANEXO 1- (medido, referido por el paciente o estimado).
- **Talla** (cuantitativa continua) -m- .Talla anotada en la hoja de seguimiento - ANEXO 1- (medido, referido por el paciente o estimado).
- **Índice de Masa Corporal –IMC-** (cuantitativa continua). Determinada a partir del peso dividido por el cuadrado de la talla (  $\text{kg} / \text{m}^2$  ).

**3.5.2.2 Variables en relación con la NP y su administración**

- **Fecha de Inicio de la administración de la NP** ( fecha)
- **Fecha de Retirada de la NP** (fecha)
- **Cantidad de Nitrógeno de la NP** (cuantitativa continúa) -g-. Cantidad de nitrógeno pautado para 24 horas.
- **Aporte total de proteínas** (cuantitativa continua) -g-. Aporte recibido de proteínas (en forma de aminoácidos) durante 24 horas, calculado a partir de la cantidad de nitrógeno pautada. Proteinas = g de nitrógeno x 6,25.
- **Aporte de glucosa** (cuantitativa continua) -g-. Cantidad total de glucosa de la fórmula de nutrición parenteral administrado en 24 horas.
- **Aporte de lípidos** (cuantitativa continua) -g-. Cantidad total de triglicéridos de la fórmula de nutrición parenteral administrado en 24 horas.
- **Aporte de osmoles de la fórmula de NP** (cuantitativa continua) -mOsmol-. Cantidad total de osmoles recibidos en 24 horas. Calculados a partir de la suma de los osmoles de los iones y de la urea generada por el metabolismo de

las proteínas (cada 10 g de proteínas generan 50 mmol de urea). Cada mmol de sodio da lugar a 2 mOsmol (1 mOsmol por cada mmol de Na y otro por cada mmol de cloro debido a que el aporte se realiza en forma de ClNa) e igual para el potasio (1 mOsmol por cada mmol de potasio y otro por cada mmol de cloro debido a que el aporte se realiza en forma de ClK). Cada mmol de urea equivale a 1 mOsmol.

- **Volumen de nutrición parenteral** (cuantitativa continua) -ml-. Volumen de la fórmula de NP administrado en 24 horas.

- **Aporte de sodio en la NP** (cuantitativa continua) -mEq-. Cantidad total de sodio de la fórmula de NP administrado en 24 horas, suplementado en forma de cloruro sódico (ClNa).

- **Aporte de potasio en la NP** (cuantitativa continua) -mEq-. Cantidad total de potasio de la fórmula de NP administrado en 24 horas, suplementado en forma de cloruro pótasico (ClK).

- **Osmolaridad de la NP** (cuantitativa discreta) -mOsm/L-. Determinada por el tipo de fórmula de NP administrada.

- **Duración de la NP** (cuantitativa discreta) -días-. Diferencia entre la fecha de inicio y retirada de la NP.

- **Motivo de inicio de la NP** (categórica de 10 categorías). Causa última de necesidad de la NP, clasificada en función de los motivos de indicación más frecuentes de la Unidad de Nutrición del HCSC: hipercatabolismo, vómitos, obstrucción del tubo digestivo, ileo paralítico, malabsorción, hemorragia digestiva alta, fístula intestinal, disfagia, reposo intestinal y cirugía digestiva.

- **Motivo de retirada de la NP** (categórica de 6 categorías). Causa de la retirada de la NP, clasificada en función de los motivos de retirada de la NP más frecuentes de la Unidad de Nutrición del HCSC: alimentación oral,

alimentación enteral, paciente terminal, defunción, fiebre y contaminación del catéter.

### 3.5.2.3 Otras variables

**En ambos grupos:**

- **Índice de comorbilidad de Charlson** (cuantitativa continua). Puntuación total obtenida de la suma de 19 condiciones médicas, con un peso de 1 a 6. - ANEXO 2-.

**En el grupo de pacientes con NP:**

- **Diagnóstico de desnutrición según IMC** (categórica binaria). Establecido para un IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>, y por debajo de 22 kg/m<sup>2</sup> para sujetos de más de 65 años (consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España): 0 = no desnutrición, 1 = sí desnutrición.

- **Diagnóstico de desnutrición según CONUT antes del inicio de la NP** (categórica de cuatro categorías). Determinada a partir de la suma obtenida de la puntuación asignada en función de la cantidad de linfocitos totales, colesterol y albúmina -ANEXO 3-. La albúmina sérica (g/l) (cuantitativa continua) fue analizada mediante *Verde de Bromocresol*. El colesterol sérico total (mg/dl) (cuantitativa continua) fue analizado mediante *Colesterol oxidasa, esterasa, peroxidasa*. Los Linfocitos (valor absoluto) (cuantitativa continua) se midieron mediante el analizador *Beckman coulter LH 750*.

### 3.5.3 Variables terciarias.

**En ambos grupos :**

- **Estancia hospitalaria** (cuantitativa discreta) -días-. Diferencia entre la fecha de alta y la fecha de ingreso.
- **Mortalidad intrahospitalaria** (categórica binaria). Información obtenida a través del programa "Paciente"; 0 = no, 1= si.
- **Fecha de mortalidad intrahospitalaria** (fecha). Información obtenida a través del programa "Paciente".

**En el grupo de pacientes con NP :**

- **Re-ingresos** (categórica binaria). Ingreso en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria. Información obtenida a través del programa "Paciente"; 0 = no, 1 = si.
- **Re- ingresos** (cuantitativa discreta). Número de ingresos en los primeros 6 meses tras el alta. Información obtenida a través del programa "Paciente".
- **Fecha de los reingresos** (Fecha). Ingresos en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria. Información obtenida a través del programa "Paciente".

### **3.6 Estudio estadístico**

En el grupo de NP para el cálculo de la frecuencia de hiponatremia durante el periodo de tratamiento con la NP se tomaron todas las natremias séricas corregidas por proteínas totales (PT) de las que se disponía.

Para conocer la distribución de las natremias por rangos y la frecuencia de la hiponatremia en función de la duración de la NP, se establecieron intervalos de tiempo de 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 30 días. Para homogeneizar el número de natremias corregidas por PT (NaPT) de todos los pacientes, se seleccionó al azar como 1ª NaPT una de las natremias determinadas entre el

1º y 4º día del tratamiento con la NP, la 2ª NaPT entre las determinadas entre el 5º y 7º día; así sucesivamente se registró una NaPT por cada intervalo de tres días.

Para el estudio del papel de la natremia en la mortalidad y estancia media, se tomaron todas las natremias séricas determinadas durante el tratamiento con NP, al ingreso y tras la retirada de NP. La selección de la natremia sérica se realizó con la finalidad de disponer de un mayor número de natremias, dada la ausencia de NaPT al ingreso y tras la retirada de NP. Se calculó el valor mínimo, p25, p50, p75 y valor máximo de todas las natremias para cada uno de los pacientes. Para el estudio del papel de la natremia en el reingreso, se valoró la natremia sérica al alta.

Las variables continuas se describieron como media  $\pm$  DE en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

La comparación de las variables se llevó a cabo según la naturaleza de las mismas. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los tests estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student o U de Mann-Whitney en caso de dos categorías; ANOVA con prueba post-hoc de Bonferroni o H de Kruskal-Wallis para comparaciones de más de dos categorías). Finalmente, la relación entre variables cuantitativas se analizó mediante las pruebas de correlación de Pearson (en condiciones paramétricas) o de Spearman (en condiciones no

paramétricas). El nivel de significación para todas las pruebas del estudio fue del 5% ( $\alpha = 0,05$ ) y se utilizaron en todos los casos tests bilaterales. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS (SPSS para Windows versión 15.0, 2008 SPSS INC, Chicago III, EEUU).

Se ajustaron modelos de regresión logística explicativos para la variables de resultado: mortalidad intrahospitalaria y estancia hospitalaria por encima de la mediana (30 días) con el objeto de evaluar el efecto de la hiponatremia mantenida (evaluado a través de los niveles mínimos, máximos y cuartiles intraindividuales de las natremias) ajustado por el de aquellas variables que se consideraban posibles factores de confusión o clínicamente relevantes: edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson e IMC.

## **4. Resultados**





## RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la frecuencia de hiponatremia ( $< 135$  mmol/L) en los pacientes hospitalizados con nutrición parenteral y compararla con la de pacientes de características similares sin dicho soporte.

### 4.1. Características generales de ambos grupos

De los 222 pacientes con NP, 176 fueron apareados por sexo, intervalo de edad aproximado y diagnóstico principal, con 179 pacientes sin NP hospitalizados durante el mismo periodo de tiempo.

#### 4.1.1 Sexo y edad

La distribución en cuanto al sexo fue similar en ambos grupos. Respecto a la edad, tampoco se objetivó una diferencia estadísticamente significativa (tabla nº 13).

**Tabla nº 13.** Edad y sexo en grupo control y con NP.

	Grupo control ( n 179 )	Grupo con NP ( n=176 )	p
<b>Sexo: mujer / hombre</b>	76 ( 42,5 ) / 103 ( 57,5 )	77 ( 43,8 ) / 99 ( 56,3 )	0,189
<b>Edad (años)</b>	73 [ 63-82 ]	75 [ 63-82 ]	0,329

Los datos se expresan en forma de n (%) en cuanto al sexo y en mediana [RIC], para la edad.

#### 4.1.2 Diagnóstico principal

La distribución por diagnóstico principal fue similar en ambos grupos ( $p=0,087$ ), al igual que la agrupación por patologías (tablas nº 14 y nº 15). La patología relacionada con alteraciones del aparato digestivo, tanto neoplasia como patología digestiva general, fue la más frecuente en los dos grupos, aunque no se objetivó significación estadística ( $p = 0,790$ ).

**Tabla nº 14.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por diagnóstico principal.

Diagnóstico principal	Grupo control ( n 179 )	Grupo con NP ( n 176 )
Neo de vejiga	10 ( 5,6 )	10 ( 5,7 )
Neo de cabeza y cuello	5 ( 2,8 )	4 ( 2,3 )
Neo de pulmón	1 ( 0,5 )	1 ( 0,6 )
Neo de vía biliar	3 ( 1,7 )	3 ( 1,7 )
Neo de esófago	2 ( 1,1 )	6 ( 3,4 )
Neo gástrica	12 ( 6,7 )	14 ( 7,9 )
Hepatocarcinoma	1 ( 0,5 )	1 ( 0,6 )
Neo intestino delgado	1 ( 0,5 )	1 ( 0,6 )
Neo de intestino grueso	27 ( 15,1 )	23 ( 13,1 )
Neo pancreática	6 ( 3,4 )	7 ( 3,4 )
Leucemia	5 ( 2,8 )	6 ( 3,4 )
Linfoma	7 ( 3,9 )	3 ( 1,7 )
Mieloma	3 ( 1,7 )	3 ( 1,7 )
Neo de mama	1 ( 0,5 )	1 ( 0,6 )
Neo de ovario	5 ( 2,8 )	5 ( 2,8 )
Absceso abdominal	3 ( 1,7 )	5 ( 2,8 )
Colecistitis/colangitis/colelitiasis	12 ( 6,7 )	14 ( 7,9 )
Pancreatitis aguda	16 ( 8,9 )	12 ( 6,8 )
Diverticulitis	7 ( 3,9 )	2 ( 1,1 )
Obstrucción Intestinal	12 ( 6,7 )	14 ( 7,9 )
Enf. Cronh/Colitis Ulcerosa	4 ( 2,2 )	8 ( 4,5 )
HDA	7 ( 3,9 )	2 ( 1,1 )
Isquemia intestinal	8 ( 4,5 )	10 ( 5,7 )
Fístulas intestinales	2 ( 1,1 )	5 ( 2,8 )
TCE	5 ( 2,8 )	4 ( 2,3 )
Otros	14 ( 7,8 )	12 ( 6,8 )

Los datos se expresan en forma de n (%). Neo = neoplasia; TCE = traumatismo craneoencefálico; ACV = accidente cerebrovascular; HDA = hemorragia digestiva alta.

**Tabla nº 15.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP por patología general.

Patología general	Grupo control ( n 179 )	Grupo con NP ( n 176 )
Neo de cabeza y cuello	5 ( 2,8 )	4 ( 2,3 )
Neo de pulmón	1 ( 0,56 )	1 ( 0,57 )
Neo digestiva	52 ( 29,1 )	55 ( 31,6 )
Neo de vejiga	10 ( 5,6 )	10 ( 5,7 )
Neo hematológica	15 ( 8,4 )	12 ( 6,8 )
Patología ginecológica	6 ( 3,4 )	6 ( 3,4 )
Patología general digestiva	71 ( 39,7 )	72 ( 40,9 )
Patología del SNC	5 ( 2,8 )	4 ( 2,3 )
Otros	14 ( 7,8 )	12 ( 6,8 )

Los datos se expresan en forma de n (%).  
Neo = neoplasia; SNC = sistema nervioso central.

#### 4.1.3 Servicio médico de hospitalización

En los 2 grupos, el número de pacientes hospitalizados en los servicios de Cirugía General y Medicina Interna, fue significativamente superior al resto de especialidades ( $p = 0,021$ ); como se observa en la tabla nº16.

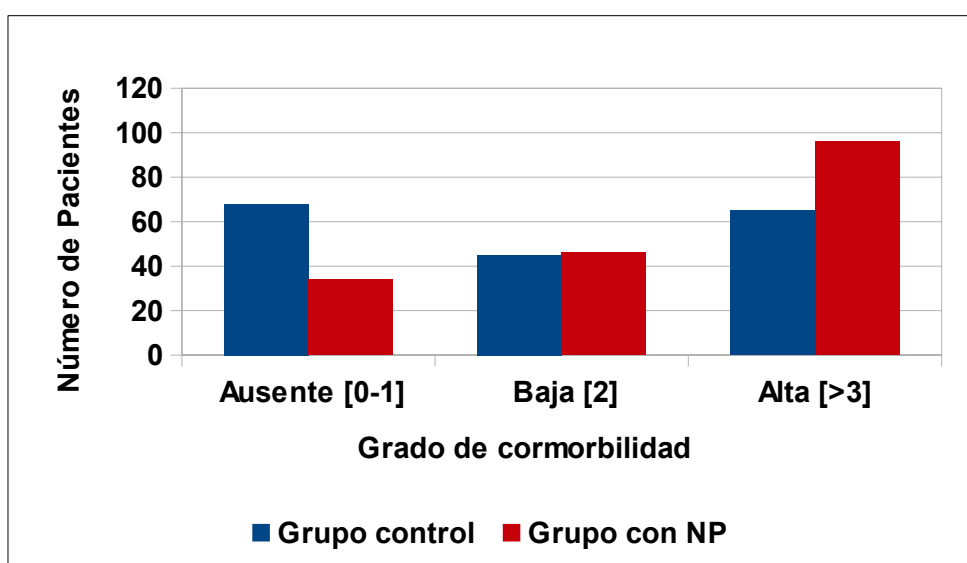
**Tabla nº 16.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por servicio médico de hospitalización.

Servicio de hospitalización	Grupo control ( n 179 )	Grupo con NP ( n 176 )
Medicina Interna	38 ( 21,2 )	23 ( 13,15 )
Oncología	12 ( 6,7 )	20 ( 11,4 )
Hematología	13 ( 7,3 )	12 ( 6,9 )
Digestivo	15 ( 8,4 )	10 ( 5,8 )
Geriatría	15 ( 8,4 )	4 ( 2,3 )
Nefrología	7 ( 3,9 )	2 ( 1,1 )
Neurología	1 ( 0,6 )	1 ( 0,6 )
Cirugía General	54 ( 30,8 )	82 ( 46,9 )
Traumatología	8 ( 4,5 )	4 ( 2,3 )
Urología	9 ( 5 )	6 ( 11 )
Endocrino y Nutrición	1 ( 0,6 )	2 ( 1,1 )
Cirugía Vascular	3 ( 1,7 )	2 ( 1,1 )
Otorrino	3 ( 1,7 )	2 ( 1,1 )

Los datos se expresan en forma de n (%).

#### 4.1.4 Índice de comorbilidad de Charlson

La puntuación del índice de comorbilidad de Charlson fue significativamente superior en el grupo con NP frente al grupo control, 3 [2-5] vs 2 [1-3] ( $p=0,001$ ). En la distribución por grados de comorbilidad (figura nº 12), los pacientes con NP presentaron un mayor grado de comorbilidad que los pacientes del grupo control ( $p < 0,001$ ).



**Figura nº 12.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por grado de comorbilidad según la puntuación del índice de Charlson.

#### 4.1.5 Estancia media

La estancia media de ingreso fue significativamente superior en los pacientes con NP frente a los controles, 26 [ 19 – 39 ] vs 9 [ 6 – 17 ] días (  $p = 0,001$  ).

## 4.2 Análisis de las variables principales en ambos grupos

### 4.2.1 Natremia al ingreso y al alta en ambos grupo

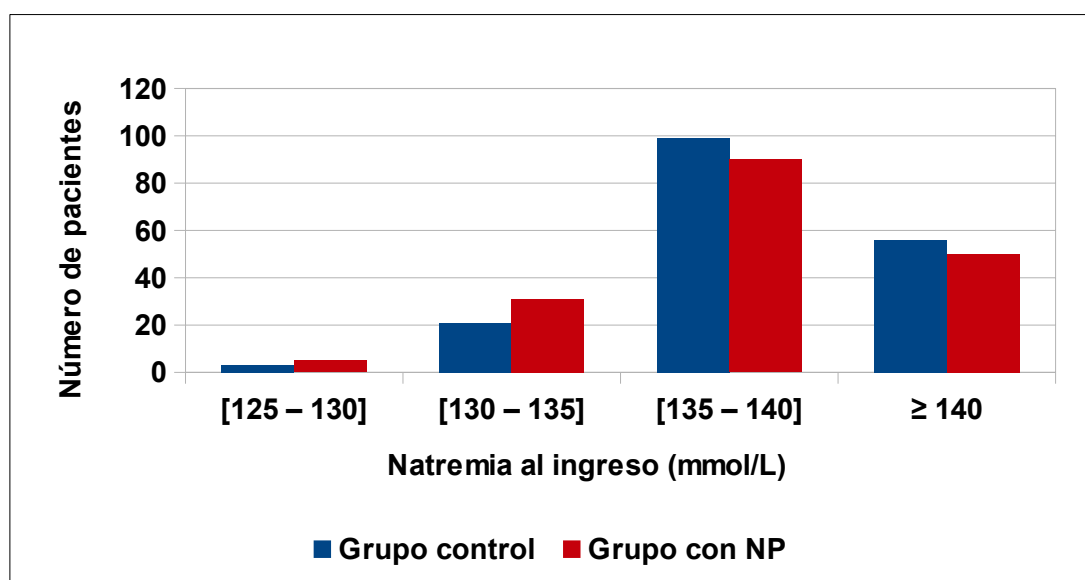
Las cifras de natremias, tanto al alta como al ingreso, fueron similares en ambos grupos (tabla nº 17); sin apenas diferencia entre la cifra al ingreso y al alta.

**Tabla nº 17 .** Natremia (mmol/L) al ingreso y al alta en el grupo control y con NP.

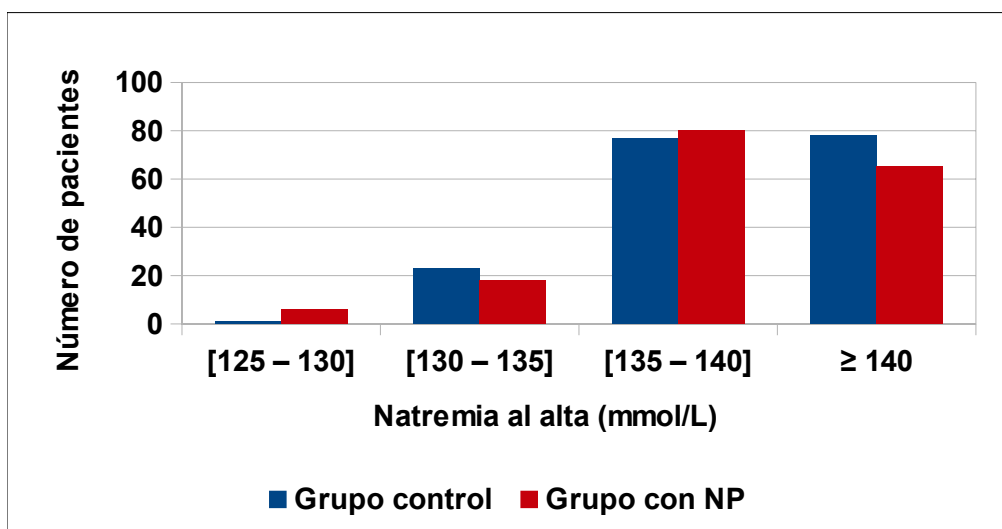
	n	Grupo control	n	Grupo con NP	p
Natremia al ingreso	179	137,5 ( 4,2 )	176	137,4 ( 4,4 )	0,740
Natremia al alta	179	138,5 ( 3,4 )	169	138,3 ( 4,1 )	0,599

Los datos se expresan en forma de media (DE).

Además de presentar cifras de natremias similares al ingreso, la distribución de la natremia por rangos fue parecida (figura nº 13), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,569$ ). Aunque se puede observar un mayor número de pacientes con NP en el rango de natremia entre 125 - 130 mmol/L y menor en el rango  $\geq 140$  mmol/L. De la misma manera, al alta la distribución de la natremia por rangos fue similar entre los 2 grupos ( $p=0,547$ ). También se observa un menor número de pacientes con NP en el rango de natremia  $\geq 140$  mmol/L, aunque la diferencia no sea significativa (figura nº 14). Ningún paciente presentó cifras de natremia  $< 125$  mmol/L al ingreso ni al alta.



**Figura nº 13.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por rango de natremia al ingreso



**Figura nº 14.** Distribución de los pacientes del grupo control y con NP, por rango de natremia al alta.

#### 4.2.2 Hiponatremia en el grupo control

La frecuencia de hiponatremia en el grupo control, durante todo el periodo de ingreso, fue de un 35,8%; un 13% de los pacientes la presentaban en el momento del ingreso y un 25,8% la desarrolló durante la hospitalización. El porcentaje pacientes con hiponatremia al alta fue de un 13,4%, similar al del ingreso.

#### 4.2.3 Hiponatremia en el grupo con NP

La frecuencia de hiponatremia en el grupo con NP, durante todo el periodo de ingreso, fue un 52,8 %; un 20,5 % de los pacientes la presentaban en el momento del ingreso y un 40,7 % la desarrolló durante el mismo. De los 169 pacientes con determinación de natremia en el momento del alta, un 12,4% presentaron hiponatremia.

La frecuencia de hiponatremia durante el periodo de administración de la NP fue de un 39 % y el desarrollo de la misma de un 28,5 %. Antes del inicio de la

NP, un 32,5 % de pacientes ya presentaban hiponatremia, objetivada al ingreso y en el periodo previo a la administración de la NP. La duración de la NP fue de 8 [5-14] días, el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio de la NP de 8 [4-14] días y desde la retirada hasta el alta de 6 [2-14] días.

#### 4.2.4 Comparación de frecuencia de hiponatremia en ambos grupos

La frecuencia de hiponatremia fue significativamente superior en el grupo de pacientes con NP frente al grupo control. También el porcentaje de pacientes con hiponatremia adquirida durante el ingreso, fue significativamente superior en el grupo con NP frente al grupo control (tabla nº 18).

**Tabla nº 18.** Frecuencia de hiponatremia en los pacientes del grupo control y con NP.

	n	Grupo control	n	Grupo con NP	p
HipoNa durante todo el ingreso	179	6 ( 35,8 )	176	9 ( 52,8 )	0,001
HipoNa al Ingreso	179	2 ( 13,4 )	176	3 ( 20,5 )	0,077
HipoNa adquirida en hospital	155	4 ( 25,8 )	140	5 ( 40,7 )	0,006
HipoNa al Alta	179	2 ( 13,4 )	169	2 ( 12,4 )	0,785

Los datos se expresan en forma de n (%). HipoNa = hiponatremia.

En el análisis de regresión logística (tabla nº19) los pacientes con NP presentan el doble de hiponatremia que los pacientes del grupo control. Al ajustar por la edad, el sexo y el índice de comorbilidad de Charlson se mantiene dicha relación. Sin embargo, cuando se ajusta también por estancia media, se pierde la significación. Los pacientes con NP con mayor estancia media, están expuestos durante más tiempo a los factores de riesgo de desarrollo de hiponatremia asociados a la hospitalización.



**Tabla nº 19.** Hiponatremia en función del grupo, pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control.

	Grupo NP vs Grupo control		
	OR	IC 95%	Valor p
No ajustado	2,0	1,3 – 3,1	0,006
Ajustado por edad, sexo e índice de Charlson	1,8	1,1 – 2,8	0,006
Ajustado por edad, sexo, índice de Charlson y estancia media	1,0	0,6 – 1,7	0,899

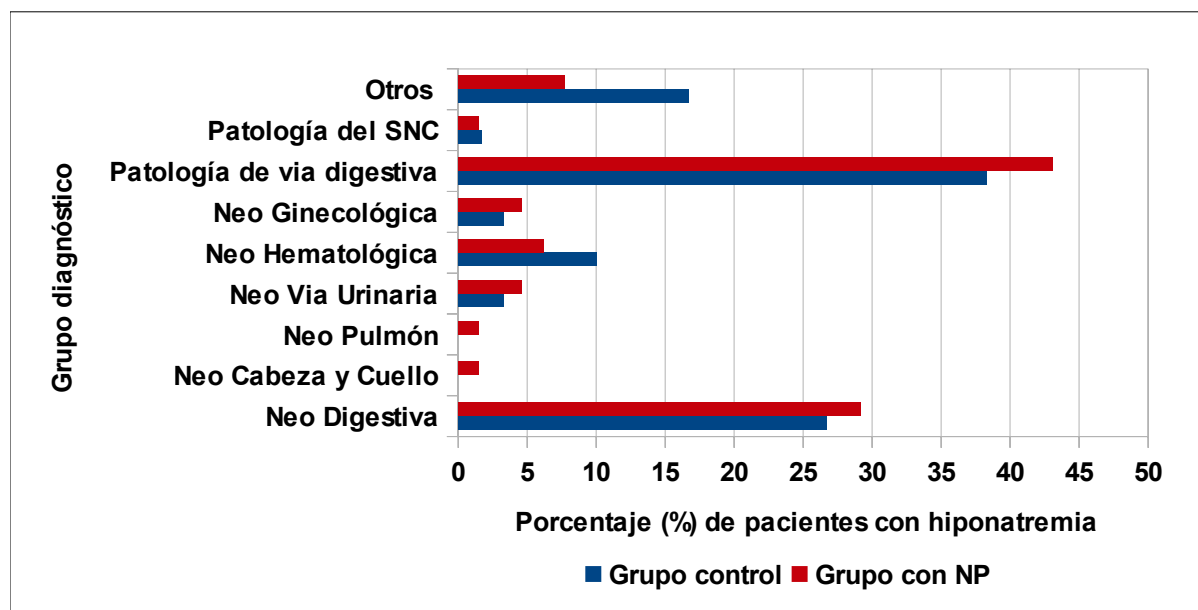
#### 4.2.5 Natremia nadir e hiponatremia grave en ambos grupos

La natremia nadir de los pacientes con hiponatremia en el grupo de NP fue de 132 [130,5-133] mmol/L, igual que en el grupo control 132 [131-133] mmol/L (p=0,646).

Respecto a la hiponatremia grave (natremia < 125 mmol/L), se objetivó un porcentaje discretamente superior en el grupo control frente al grupo de pacientes con NP, 1,7% vs 0,6% (p=0,320).

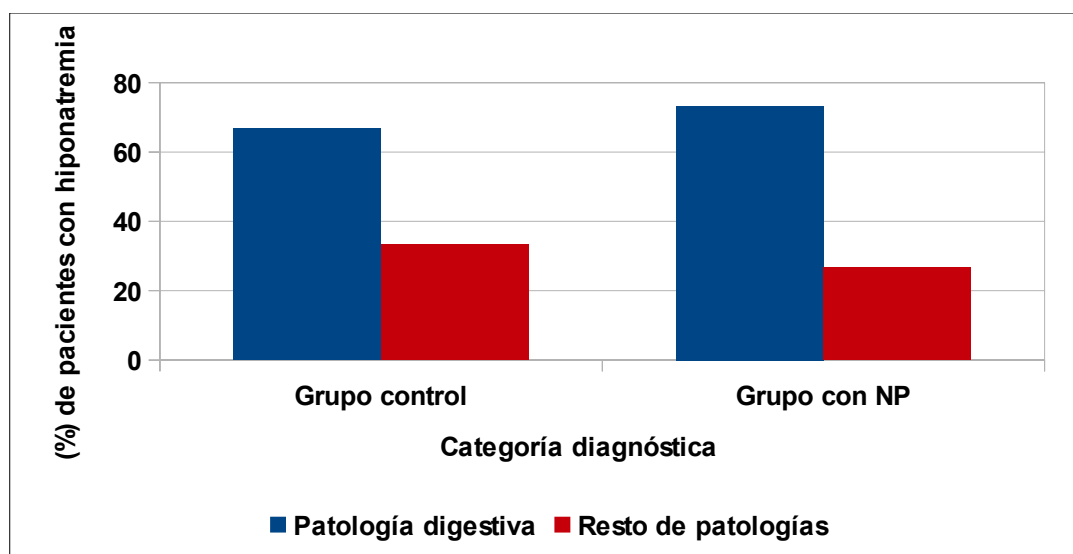
#### 4.2.6 Distribución de la hiponatremia por grupo diagnóstico en los pacientes con NP y en los controles

Se observó una mayor frecuencia de hiponatremia en los pacientes con patología general y neoplasia de la vía digestiva, un 40,8% y 28% respectivamente, frente al resto de los grupos diagnósticos, inferior al 10%, aunque sin significación estadística (p=0,856). La distribución de los pacientes con hiponatremia por grupos diagnósticos fue similar entre los pacientes con NP y los controles (p=0,755) (figura nº15).



**Figura nº 15.** Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por diagnósticos agrupados.

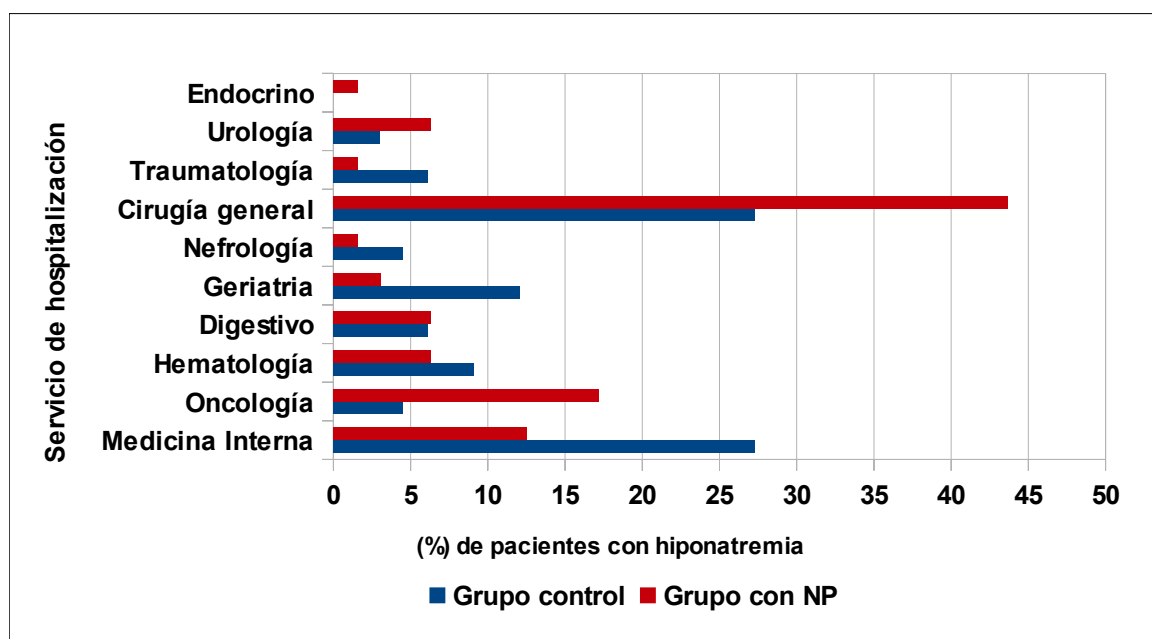
Al agrupar a todos los pacientes en 2 categorías diagnósticas, patología digestiva y resto de patologías, se observó una frecuencia de hiponatremia discretamente superior en la primera categoría frente a la segunda, 43,4% vs 39,6% ( $p=0,501$ ). La distribución de los pacientes con hiponatremia, tanto del grupo con NP como del grupo control, en las 2 categorías diagnósticas fue similar ( $p=0,167$ ) (figura nº16).



**Figura n° 16.** Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por 2 categorías diagnósticas.

#### 4.2.7 Distribución de la hiponatremia por servicio de hospitalización en ambos grupos

Se observó una mayor prevalencia de hiponatremia en los pacientes hospitalizados en Cirugía General, Medicina Interna y Oncología, un 37%, 16% y 11 % respectivamente, frente al resto de servicios donde la prevalencia fue inferior al 8%, aunque sin significación estadística ( $p=0,543$ ). En los pacientes hospitalizados en Cirugía General y Oncología, se observó una frecuencia de hiponatremia mayor en los que recibieron NP frente a los pacientes del grupo control (figura n°17), sin embargo en los pacientes con Medicina Interna la hiponatremia fue mayor en el grupo control frente al grupo con NP. Estas diferencias de frecuencia de hiponatremia entre ambos grupos casi alcanzan la significación estadística ( $p=0,069$ ).



**Figura nº 17.** Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia del grupo control y con NP, por servicio de hospitalización.

## RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Para el estudio de los objetivos secundarios, sólo se analizaron los datos de los 222 pacientes con NP registrados desde el 1 de Noviembre del 2011 al 1 de Junio del 2012.

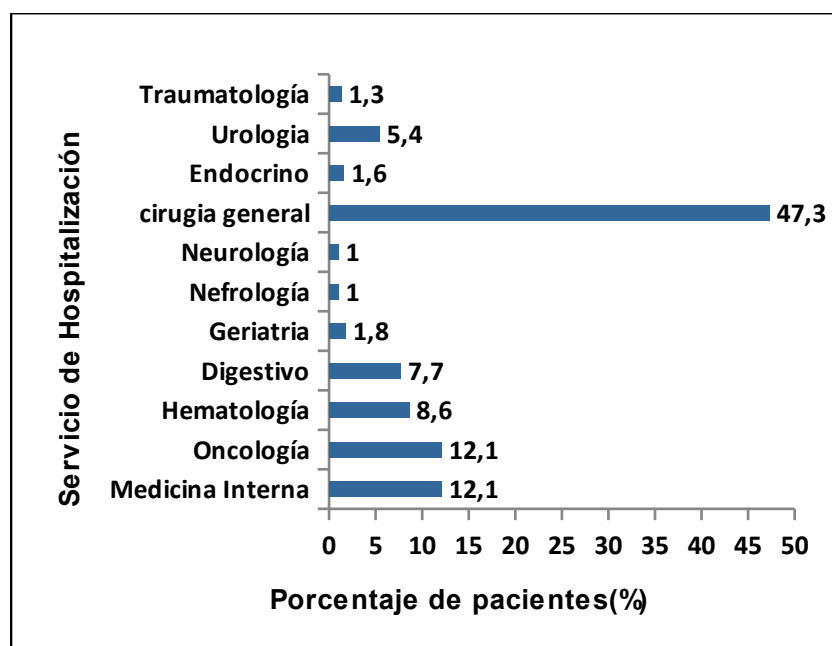
### 4.3. Características basales en los pacientes con NP

#### 4.3.1 Edad y sexo

La mediana de edad de la población estudiada fue de 75 [RIC: 61 - 82] años. La mediana de edad en las mujeres fue significativamente superior a la de los hombres, 77 [RIC: 62- 85] años vs 72 [RIC: 60-79] años, respectivamente ( $p=0,007$ ). En cuanto a la distribución por sexo fueron estudiados 127 varones (57,2%) y 95 mujeres (42,79 %).

#### 4.3.2 Servicio médico de hospitalización

De los 222 pacientes con NP, casi un 50% se encontraban hospitalizados en el servicio de Cirugía General (figura nº 18). En segundo lugar, un 12% ingresaron en Medicina Interna y en Oncología. En el resto de servicios el porcentaje de pacientes fue menor.



**Figura nº 18.** Distribución porcentual de los pacientes con hiponatremia con NP por servicio médico de hospitalización.

Al agrupar los distintos servicios de hospitalización en 2 categorías, se encontró un 57,5% de pacientes hospitalizados en el área quirúrgica y un 42,5% en el área médica.

#### 4.3.3 Diagnóstico principal

En los 222 pacientes con NP, los diagnósticos principales más frecuentes fueron la neoplasia de intestino grueso (90% adenocarcinoma de colon), la obstrucción intestinal, la pancreatitis aguda y la neoplasia gástrica. Bajo el nombre de “otros” se encuentran diagnósticos menos frecuentes y variados, como hipertensión portal, aneurisma, neumonía... que precisan NP. En la tabla nº 20, se muestra la distribución de los pacientes por diagnóstico principal.

**Tabla nº 20.** Distribución de pacientes con NP por diagnóstico principal.

Los datos se expresan en forma de n (%).

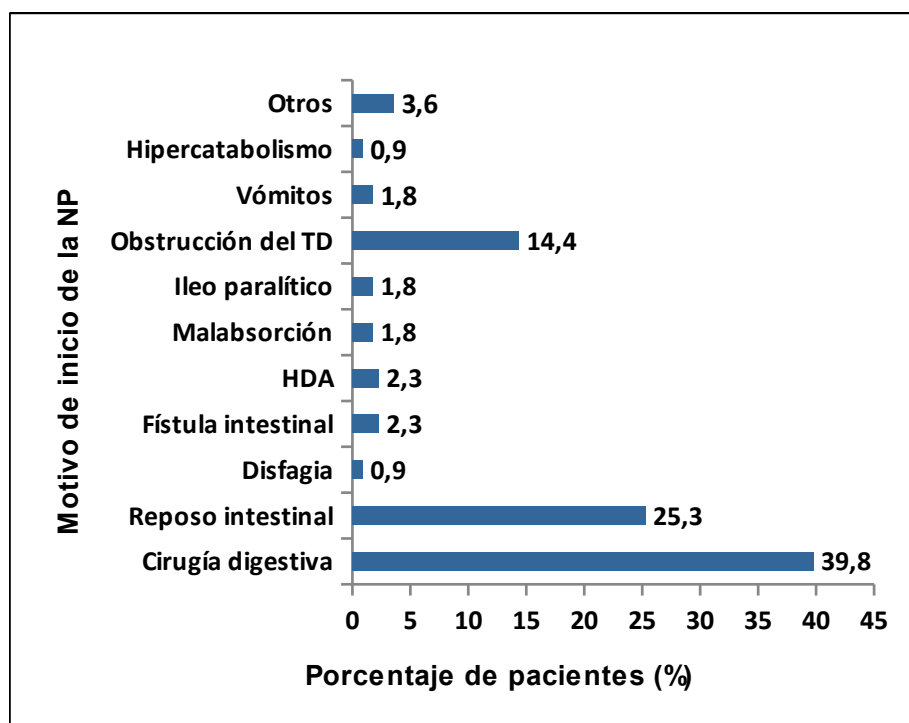
Diagnóstico principal	n (%)	Diagnóstico principal	n (%)
Neo de Pulmón	1 ( 0,5 )	Neo de mama	2 ( 0,9 )
Neo de Vejiga	10 ( 4,5 )	Neo de ovario	5 ( 2,6 )
Neo de vía biliar	3 ( 1,4 )	Mieloma	5 ( 2,6 )
Neo de esófago	7 ( 3,2 )	Absceso abdominal	5 ( 2,6 )
Neo gástrica	16 ( 7,2 )	Colecistitis/colangitis/colelitiasis	10 ( 4,5 )
Hepatocarcinoma	1 ( 0,5 )	Pancreatitis aguda	17 ( 7,7 )
Neo de Intestino Delgado	3 ( 1,4 )	Diverticulitis	13 ( 5,9 )
Neo de Intestino Grueso	26 ( 11,7 )	Obstrucción Intestinal	21 ( 9,5 )
Neo pancreática	9 ( 4 )	Enf. Cronh / Colitis ulcerosa	7 ( 3,2 )
Neo de Vejiga	10 ( 4,5 )	HDA	5 ( 2,6 )
Leucemia	8 ( 3,6 )	Isquemia intestinal	10 ( 4,5 )
Linfoma	6 ( 2,7 )	Fístulas intestinales	6 ( 2,7 )
TCE	5 ( 2,6 )	Otros	16 ( 7,2 )

Neo = neoplasia; TCE = Traumatismo craneoencefálico; Enf = enfermedad; HDA = hemorragia digestiva alta

Al agrupar los diagnósticos principales, el mayor porcentaje de pacientes se distribuye en el grupo de patología general del aparato digestivo (42,3%) y en el de neoplasia digestiva (29,3%). En el grupo de patología general digestiva se incluyen pacientes con procesos del aparato digestivo que han recibido tratamiento quirúrgico en la gran mayoría de los casos. En el resto de grupos diagnósticos el porcentaje de pacientes fue menor, en torno a un 5% o menos.

#### 4.3.4 Motivo de inicio de la NP

Los principales motivos de indicación de la NP en los 222 pacientes estudiados, fueron en relación con patología del tubo digestivo (cirugía y necesidad de reposo intestinal), como se puede observar en la figura nº 19.



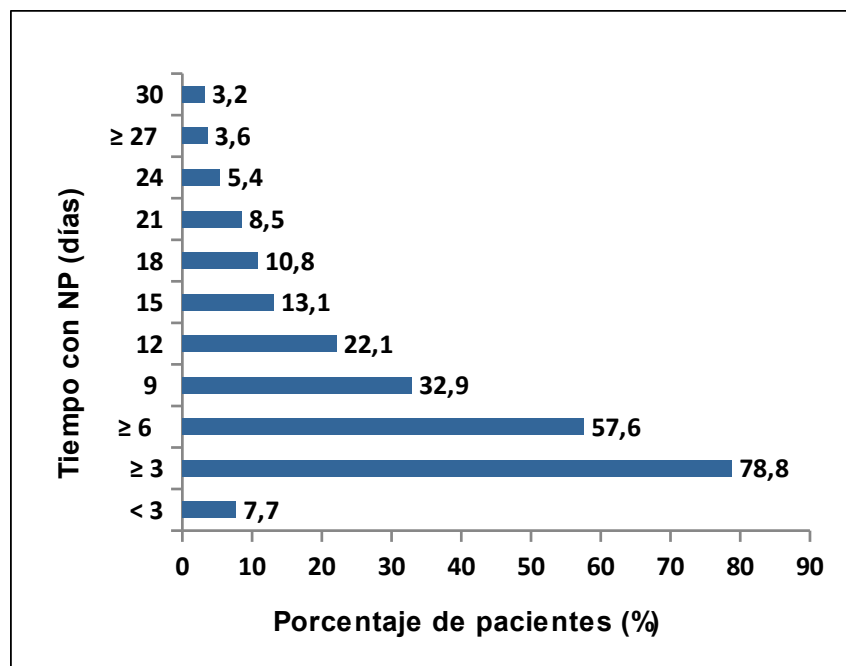
TD = tubo digestivo; HDA = hemorragia digestiva alta.

**Figura nº 19.** Distribución porcentual de los pacientes en función del diagnóstico clínico por el cual se indicó la NP.

#### 4.3.5 Duración de la NP

La mediana de duración de la NP fue de 8 [RIC 5-14] días. El tiempo desde el ingreso hasta el inicio de la NP fue de 8 [RIC 4-14] días; y desde la retirada de la NP hasta el alta de 6 [RIC 2-14] días. En la distribución de los pacientes por intervalo de tiempo con NP (figura nº 20), se observó que sólo un 7,7 % pacientes recibieron NP durante un periodo inferior a 3 días, el resto permaneció con NP durante un periodo mínimo de 3 y 6 días. A partir de ahí el porcentaje de pacientes disminuye de manera progresiva, con un mayor descenso a partir de los 12 días de duración. Sólo un 3,4% presentaron una duración superior a 30 días.





**Figura nº 20.** Distribución porcentual de los pacientes en función de la duración de la NP.

#### 4.3.6 Composición de la fórmula de NP

Respecto a la composición de la fórmula de NP, los resultados obtenidos del análisis del aporte de osmolaridad y osmoles; aporte total y ajustado por peso de kcal, cantidad de macronutrientes (glucosa, proteínas y lípidos) en gramos, volumen de líquido (ml), del sodio (mEq) y potasio (mEq) se expresan en la tabla nº 21.

**Tabla nº 21.** Composición de la fórmula de NP

	Aporte total	Aporte ajustado por peso (kg)
Energía (kcal)	1520 ( 256,8 )	22,7 ( 5,1 )
Nitrógeno (g)	[ 9-12 ]	0,15 [ 0,13-0,19 ]
Proteínas (g)	56,3 [ 56,3-75 ]	0,96 [ 0,80-1,2 ]
Glucosa (g)	200 [ 187-200 ]	2,85 [ 2,5-3,2 ]
Lípidos (g)	5 [ 50-56 ]	0,74 [ 0,62-0,86 ]
Volumen (ml)	2500 [ 2000-2500 ]	33,7 [ 27,7-40 ]
Sodio (mEq)	5 [ 53-95 ]	0,9 [ 0,8-1,3 ]
Potasio (mEq)	6 [ 57-60 ]	0,9 [ 0,7-1,0 ]
Omolaridad (mOsm/L)	750 [ 750-1500 ]	-
Osmoles (mOsm)	507 [ 507-625 ]	-

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico, excepto para las kcal que se expresan como media y desviación estándar.

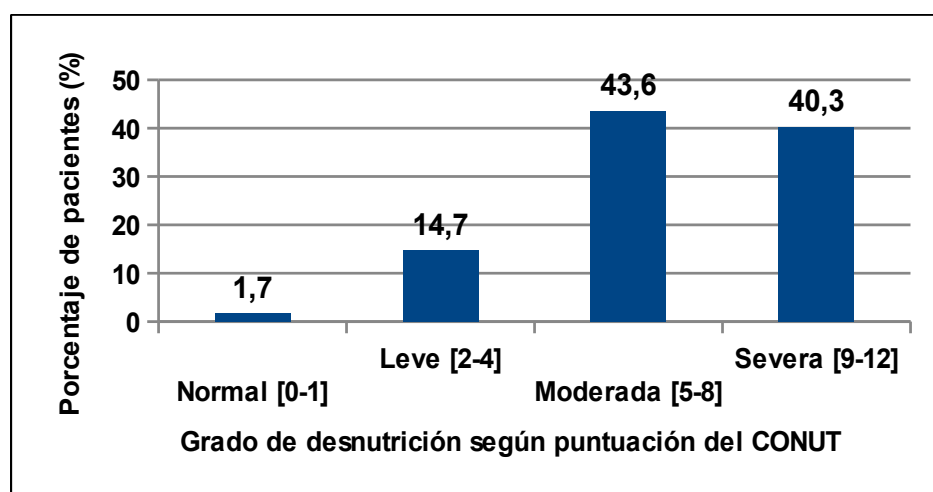
La media de kcal diarias aportadas por la NP se encuentra dentro del rango de energía recomendado para pacientes no críticos con estrés leve moderado (20-25 kcal/kg/día). También el aporte de líquidos, está dentro del intervalo recomendado (30-40 ml/kg/día), aunque los fluidos extras a la NP (como por ejemplo diluciones de medicación intravenosa), no se incluyeron en este cálculo. Con respecto a la administración de macronutrientes, la mediana de proteínas se aproximó a las recomendaciones (1-2,5 g/kg/día), al igual que los lípidos (< 1 g/kg/día), sin embargo la mediana de aporte de carbohidratos fue discretamente inferior al mínimo recomendado (3-4 g/kg/día). En cuanto al aporte de sodio y potasio, ambos fueron aproximados al mínimo recomendado (1mEq/kg/día), aunque el aporte de sodio por los fluidos extras a la NP (solución isotónica) no se incluyó tampoco en este cálculo. Sobre el aporte total de osmoles no existen recomendaciones.

#### 4.3.7 Índice comorbilidad de Charlson

La media de puntuación del índice de comorbilidad de Charlson de la muestra que recibía la NP fue de 3,31 (DE 2,42). La distribución de los pacientes en los distintos grados de comorbilidad, en función de la puntuación, fue : 44 (19,2%) pacientes sin comorbilidad, 63 (28,4%) con comorbilidad baja y por último 115 (51,8%) presentaron comorbilidad alta.

#### 4.3.8 Frecuencia de desnutrición en función del CONUT

La puntuación obtenida en el test de cribado de desnutrición basado en parámetros de laboratorio fue de 7,6 (DE 2,7) puntos. En la distribución de pacientes por grados de desnutrición en función de la puntuación del CONUT (figura nº 21), el 80% presentaron desnutrición moderada-severa.



**Figura nº 21.** Distribución porcentual de pacientes con NP por grado de desnutrición en función de la puntuación del CONUT.

#### 4.3.9 Frecuencia de desnutrición en función del IMC

La media (DE) del IMC de la muestra fue de 25,3 (4,5) Kg/m<sup>2</sup>. La media (DE) en los pacientes mayores de 65 años fue de 25,1 (3,9) frente a 25,6 (5,5) en los menores de 65 años, sin diferencia estadísticamente significativa. Del total de 205 pacientes, de los que se disponía de IMC, 30 (14,63%) presentaban desnutrición (IMC < 22 en mayores de 65 años y < 18,5 en menores de 65 años). La presencia de desnutrición en pacientes mayores a 65 años fue significativamente superior a los menores de 65, 16% frente a 6% (p = 0,007).

## RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO

Describir la prevalencia de la hiponatremia con la natremia sérica y con natremia corregida por proteínas totales en pacientes con NP, durante la administración de la misma.

### 4.4. Natremia e hiponatremia corregida por proteínas totales

#### 4.4.1 Proteínas totales séricas

La mediana [RIC] de PT séricas en la analítica de inicio de la NP en los 222 pacientes fue de 5,2 [4,7-5,8] g/dl y el porcentaje de hipoproteïnemia (PT < 6,5 g/dl) del 93 %. En la última analítica previa a la retirada de la NP, en los 94 pacientes que disponían de la misma, la mediana [RIC] de proteínas totales séricas fue de 5,5 [5-6,2] g/dl y el porcentaje de hipoproteïnemia del 84%.

#### 4.4.2 Natremia sérica y corregida por PT, basal y nadir.

Al inicio de la NP, la natremia corregida por PT fue significativamente inferior a la natremia sérica (tabla nº 22). La mediana de diferencia de natremia fue de -3,6 mmol/L, el P25 de -4,1 mmol/L y el P 75 de -3,0 mmol/L, lo que indica que el 75% de los pacientes presentan 3 mmol/L menos en la natremia corregida por PT con respecto a la natremia sérica.

También la natremia nadir (la mínima alcanzada durante la administración de la NP), fue significativamente inferior en la natremia corregida por PT que en la natremia sérica (tabla nº 22).

**Tabla nº 22.** Natremia sérica y corregida por proteínas totales al inicio de la NP y nadir.

	n	Na S	n	Na PT	Diferencia ( NaPT NaS )	p
<b>Al inicio de la NP</b>	222	138,1 ( 4,6 )	183	134,6 ( 4,5 )	3,5 ( 0,82 )	0,001
<b>Nadir</b>	218	135,4 ( 4,2 )	201	132,0 ( 4,1 )	3,5 ( DS 0,82 )	0,001

Los datos se expresan como media y desviación estándar. Na S = natremia sérica; Na PT = natremia corregida por proteínas totales

#### 4.4.3 Hiponatremia sérica y corregida por PT.

Durante el periodo de tratamiento con la NP, la frecuencia de hiponatremia fue significativamente superior en la natremia corregida por PT que en la natremia sérica, un 81% frente a un 43% ( $p=0,001$ ). Tanto la hiponatremia presente al inicio de la NP como la hiponatremia adquirida durante la administración de la misma, fue significativamente superior en natremia corregida por PT que en la natremia sérica (tabla nº 23).

**Tabla nº 23.** Hiponatremia al inicio y adquirida durante la administración de la NP.

	n	Na S	n	Na PT	p
<b>Al inicio de la NP</b>	222	4 ( 19,8 )	183	88 ( 48 )	0,001
<b>Adquirida con la NP</b>	178	5 ( 28 )	95	61 ( 64 )	0,001

Los datos se expresan como n (%). Na S = natremia sérica; Na PT = natremia corregida por PT.

El tiempo que transcurrió desde el inicio de la NP hasta la aparición de hiponatremia fue de 4 [RIC 2-7] días si consideramos la natremia sérica y 3 [RIC 1-14] días para la natremia corregida por PT ( $p=0,05$ ).

## **RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO**

Describir el comportamiento de la natremia e hiponatremia en pacientes con NP, en el periodo de hospitalización y durante la administración de la misma.

### **4.5 Natremia e hiponatremia en el periodo de administración de la NP**

La natremia corregida por PT es la natremia real de los pacientes con NP, por ello se seleccionó para estudiar el comportamiento de la natremia durante la administración de la NP, en cuáles se dispone de la determinación de PT para su cálculo.

#### **4.5.1 Características generales en los pacientes con y sin hiponatremia.**

En los pacientes con hiponatremia corregida por PT durante el periodo de NP, presente tanto a su inicio como desarrollada durante el mismo, la edad fue similar entre los pacientes con y sin hiponatremia (tabla nº 24). Respecto a la distribución por sexo, el porcentaje de mujeres fue discretamente superior en el grupo de pacientes con hiponatremia, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla nº 24). En cuanto a la presencia de desnutrición en función del IMC, fue similar en ambos grupos (tabla nº 24). La puntuación en el CONUT fue discretamente mayor en los pacientes con hiponatremia, aunque no estadísticamente significativa (tabla nº 24). La puntuación del índice de comorbilidad de Charlson, fue discretamente inferior en los pacientes con hiponatremia, aunque sin alcanzar la significación estadística (tabla nº 24).

**Tabla nº 24.** Variables demográficas, comorbilidad y desnutrición en pacientes con y sin hiponatremia.

	NaPT <135 (n= 157)	NaPT ≥ 135 (n=44)	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	7 [ 62-83 ]	7 [ 64 -82 ]	0,643
<b>Sexo (mujer / hombre)</b>	7 ( 47 )/83 ( 5 )	1 ( 34 )/ 2 (66)	0,124
<b>Indice Charlson</b>	[ 2-6 ]	3 [ 2-3 ]	0,603
<b>CONUT</b>	[ 6-10 ]	[ 6-9,5 ]	0,656
<b>Desnutrición por IMC</b>	2 (15)	6 ( 15 )	0,595

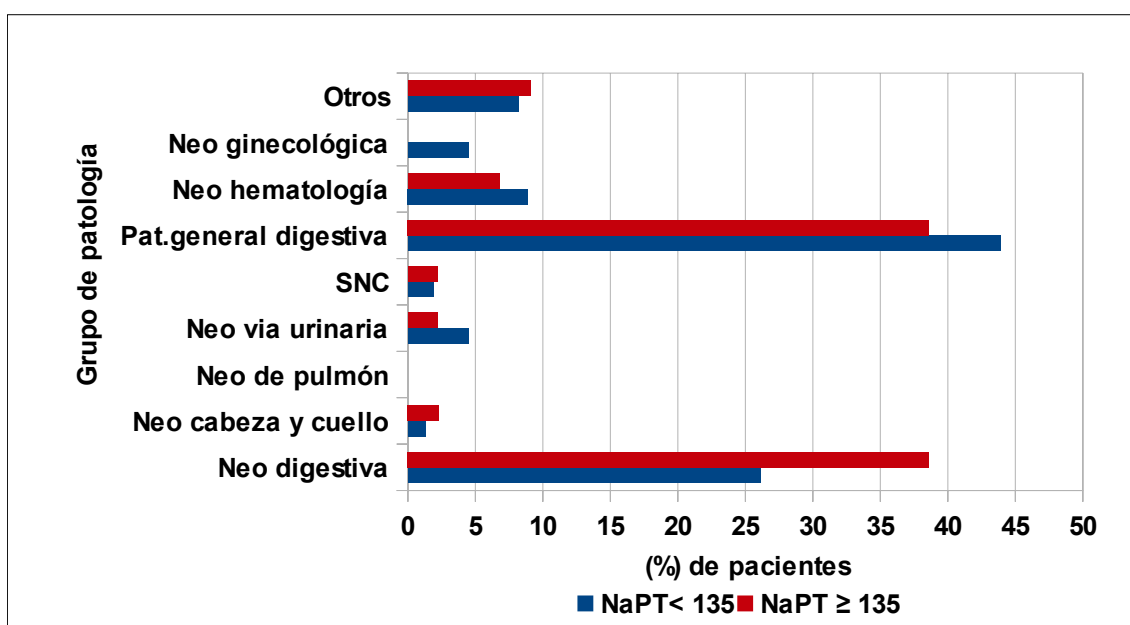
Los datos se expresan como n (%) y como mediana [RIC]

Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin hiponatremia en la distribución por grado de comorbilidad, en función de la puntuación del índice de Charlson ( $p=0,842$ ). Al agrupar los grados de comorbilidad en ausente-baja y alta, también se observó un porcentaje similar de hiponatremia en ambas categorías, 76% vs 79% ( $p=0,568$ ).

La distribución por grado de desnutrición en función de la puntuación CONUT fue similar entre los pacientes con y sin hiponatremia ( $p=0,702$ ). Al agrupar la desnutrición en 2 categorías, normonutridos-desnutrición leve y desnutrición moderada-severa, se observó un porcentaje de pacientes con hiponatremia discretamente inferior en el grupo de normonutridos-desnutrición leve frente a desnutrición moderada-severa, 75% vs 80 %, ( $p=0,551$ ).

Respecto a la ubicación en los distintos servicios de hospitalización no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin hiponatremia ( $p=0,730$ ); aunque en los pacientes con hiponatremia se observó que un 44,6% estaban hospitalizados en Cirugía General, un 13% en Medicina Interna, un 9% en hematología y menos de un 5% en el resto de los servicios ( $p=0,730$ ). Al agrupar a los pacientes en área médica y quirúrgica, la frecuencia de hiponatremia fue mayor en los quirúrgicos que en los médicos, 53,5 % vs 46,5% ( $p=0,082$ ).

En relación a la distribución por grupo de patología en función del diagnóstico principal, no se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin hiponatremia ( $p=0,735$ ). Sin embargo, en los pacientes con hiponatremia se observó que el 43,9% presentaban patología general (quirúrgica en su amplia mayoría) del aparato digestivo, el 26,1% neoplasia digestiva, el 9% neoplasia hematológica, y menos de un 5% el resto de diagnósticos (figura nº 24) .

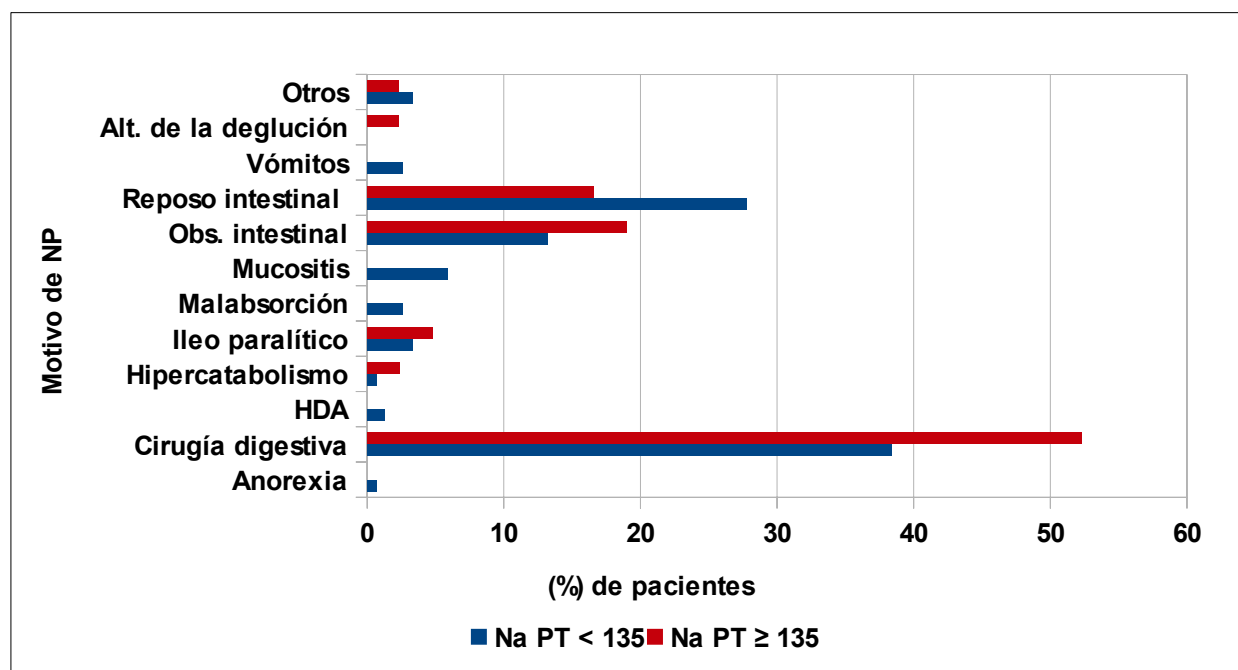


Neo = Neoplasia; SNC = sistema nervioso central; Pat = patología

**Figura nº 22.** Distribución porcentual de los pacientes con y sin hiponatremia por grupo de patología.

Al analizar la distribución de los pacientes por causa clínica de indicación de la NP, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin hiponatremia ( $p=0,355$ ). Aunque las diferencias no fueron significativas, se observó cómo el porcentaje de pacientes con hiponatremia fue mayor en los pacientes con indicación de la NP por cirugía digestiva (38,4%), por reposo intestinal (27,2%), por obstrucción intestinal (13,2%) frente al resto de indicaciones ( $< 5\%$ ) (figura nº 23).



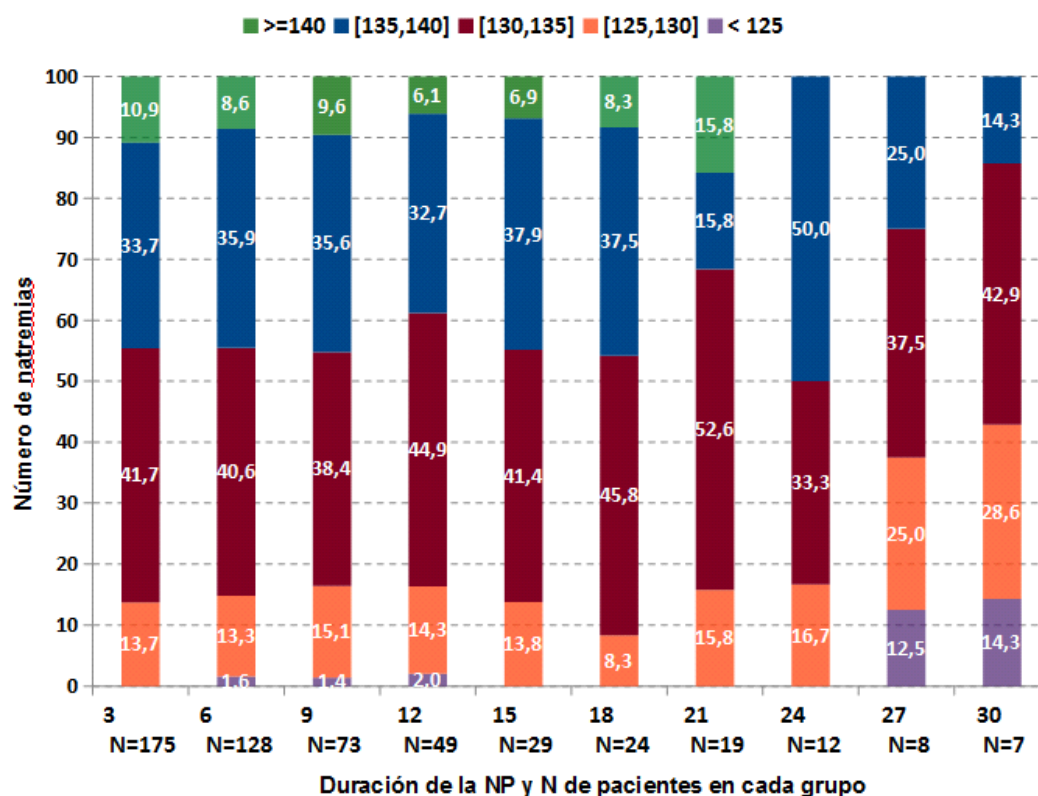


Alt = alteración; Obs = obstrucción

**Figura nº 23.** Distribución porcentual de los pacientes con y sin hiponatremia por causa clínica de indicación de la NP.

#### 4.5.2 Distribución de la natremia en función de la duración de la NP.

Al analizar la distribución por rangos de todas las natremias de cada uno de los pacientes en función de la duración de la NP (figura nº 24), se observó un mayor porcentaje de natremias en el rango de 130-135 mmol/L, prácticamente mantenido en todos los intervalos de tiempo. A medida que se aumentaba la duración de la NP, se incrementaba el porcentaje de natremias en los rangos de 125 a 130 mmol/L y < 125 mmol/L; de tal manera que un 12 % de los pacientes con una duración de la NP igual o superior a 27 días y un 14,3% de aquellos con una duración igual o superior a 30 días, presentaron hiponatremia grave (natremia < 125 mmol/L).



**Figura nº 24.** Distribución de las determinaciones de natremia por rangos, en función de la duración de la NP

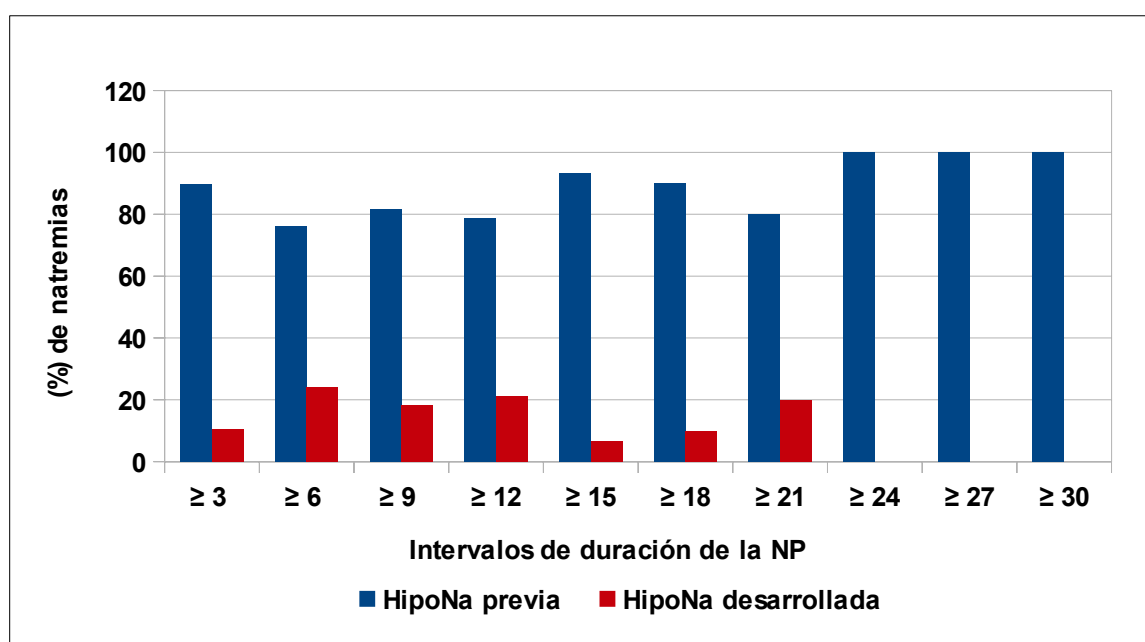
#### 4.5.3 Frecuencia de hiponatremia en función de la duración de la NP.

Para el análisis de la frecuencia de hiponatremia en los distintos intervalos de duración de la NP (tabla nº 25) se seleccionaron los pacientes con una duración superior a 3 días. Se observó un porcentaje similar de determinaciones de natremia < 135 mmol/L en todos los intervalos hasta el día 27, cuando se incrementó al 83%. Se observó desarrollo de hiponatremia hasta los 21 días de duración de la NP, siendo mayor a los 6 días. Como se puede observar en la figura nº 25, en los pacientes con hiponatremia en cada uno de los intervalos de duración de NP, el porcentaje de hiponatremia de nuevo desarrollo siempre es menor el porcentaje de hiponatremia previa.

**Tabla nº 25.** Frecuencia de hiponatremia en función de los intervalos de duración de la NP.

Días con NP	n	Frecuencia de HipoNa	n	Desarrollo de HipoNa	p
3	175	9 (55,4)	87	( 10,4)	0,596
≥ 6	126	6 ( 54,8 )	75	1 (24 )	0,631
≥ 9	66	3 ( 53,0 )	38	( 18,4 )	0,345
12	42	2 ( 57,1 )	23	( 21,3 )	0,738
15	26	1 ( 46,1 )	15	( 6,6 )	0,058
≥ 18	18	( 50 )	10	( 10 )	0,563
21	13	8 ( 61,5 )	5	( 20 )	0,563
24	9	( 55,6 )	4	( )	0,083
27	7	6 ( 85,7 )	1	( )	1,00
30	6	5 ( 83,3 )	2	( )	1,00

Los datos se expresan como n (%).



HipoNa = hiponatremia

**Figura nº 25.** Porcentaje de pacientes con hiponatremia en cada intervalo de duración de la NP, previa o de nueva aparición.

#### **4.5.4 Tras la retirada de la NP**

En los 129 pacientes de los que se disponía de una determinación de natremia sérica en las primeras 72 horas tras la retirada de NP, la natremia fue de 138 [135-140] mmol/L, y el porcentaje de hiponatremia del 21,7%. La frecuencia de hiponatremia tras la retirada de la NP fue discretamente superior a la del inicio, 22% vs 19% respectivamente ( $p=0,053$ ). De los 28 pacientes con hiponatremia tras retirada, 9 (32,1%) ya la presentaban al inicio.

#### **4.6 Natremia e hiponatremia en el periodo de hospitalización**

Para el estudio del comportamiento de la natremia a lo largo de todo el ingreso de los 222 pacientes con NP se seleccionó la natremia sérica; ante la ausencia de determinación de PT para su corrección tanto al ingreso como tras la retirada de la NP y al alta.

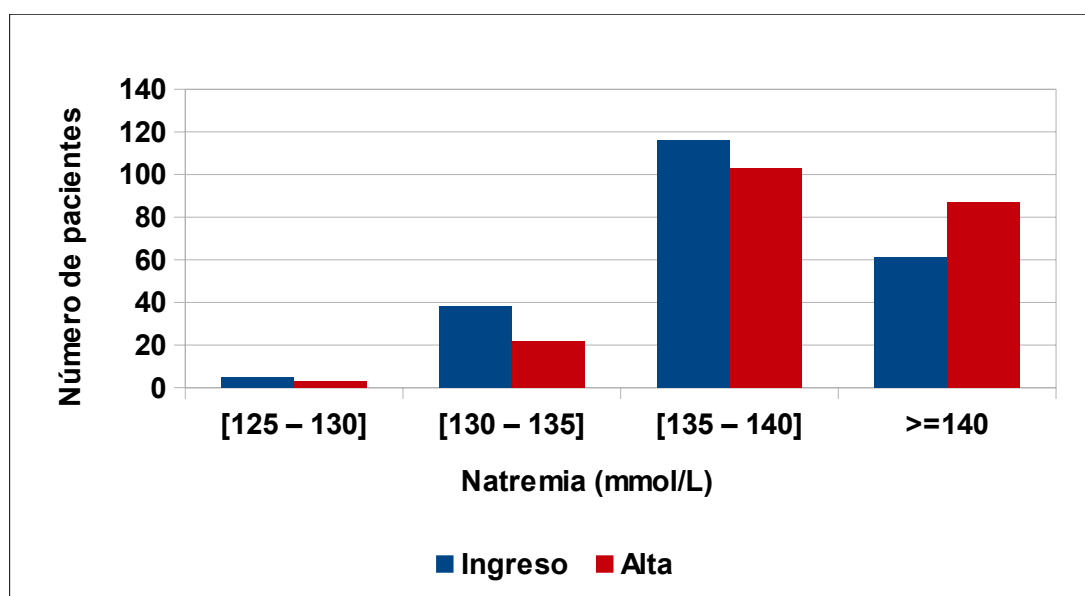
##### **4.6.1 Natremia e hiponatremia al ingreso y al alta.**

La cifra de natremia al ingreso fue significativamente inferior a la del alta (tabla nº 26). La distribución de la natremia por rangos (figura nº 26) fue similar al ingreso y al alta en todos los rangos, salvo en el de natremia  $> 140$  mmol/L, donde el número de pacientes fue mayor al alta que al ingreso, aunque la diferencia no fue significativa ( $p=0,235$ ). Ningún paciente presentó natremia inferior a 125 mmol/L tanto al ingreso como al alta. La frecuencia de hiponatremia al ingreso fue significativamente superior al ingreso que al alta (tabla nº 26).

**Tabla nº 26.** Natremia y porcentaje de hiponatremia al ingreso y al alta de los pacientes con NP.

	Al ingreso ( n 222 )	Alta ( n 215 )	p
Natremia (mmol/L)	137,3 ( 4,2 )	138, ( 3,9 )	0,003
Hiponatremia	44 ( 20 )	2 ( 12 )	0,001

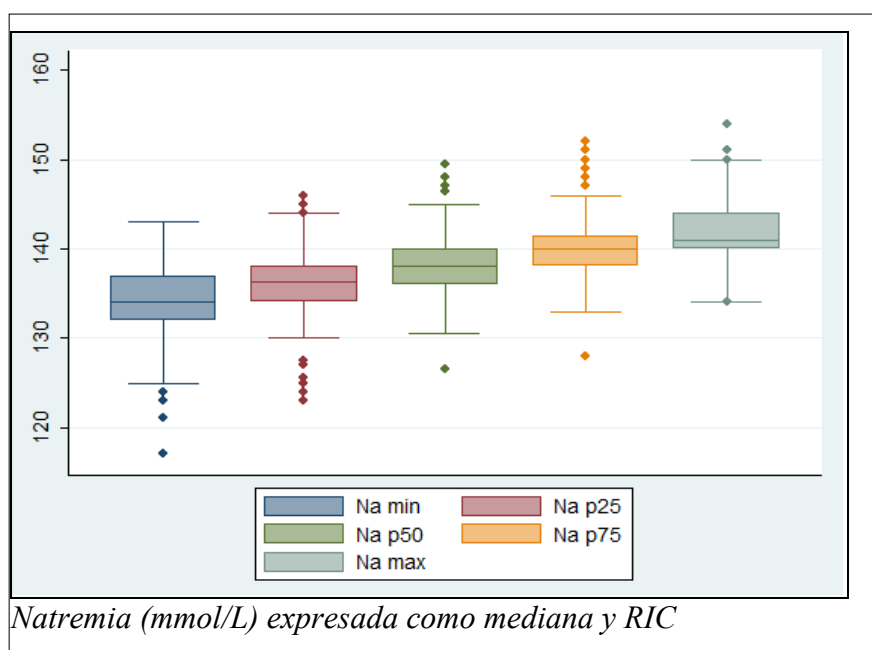
Los datos de natremia se expresan como media (DE) y de hiponatremia como n (%).



**Figura nº 26.** Distribución de la natremia por rangos al ingreso y al alta en los pacientes con NP.

#### 4.6.2 Distribución de la natremia durante todo el ingreso.

En la distribución de todas las natremias séricas de cada uno de los pacientes a lo largo del ingreso (figura nº 27), entre otros hallazgos se observó que el 50% de la natremias fue inferior a 134 mmol/L en el mínimo de todas las natremias y menor a 141 en el máximo. La cifra mínima de natremia fue de 117 mmol/L en el mínimo y de 134 mmol/L en el máximo. El 50% de las natremias fue inferior a 138 mmol/L en el P50 de todas las natremias.

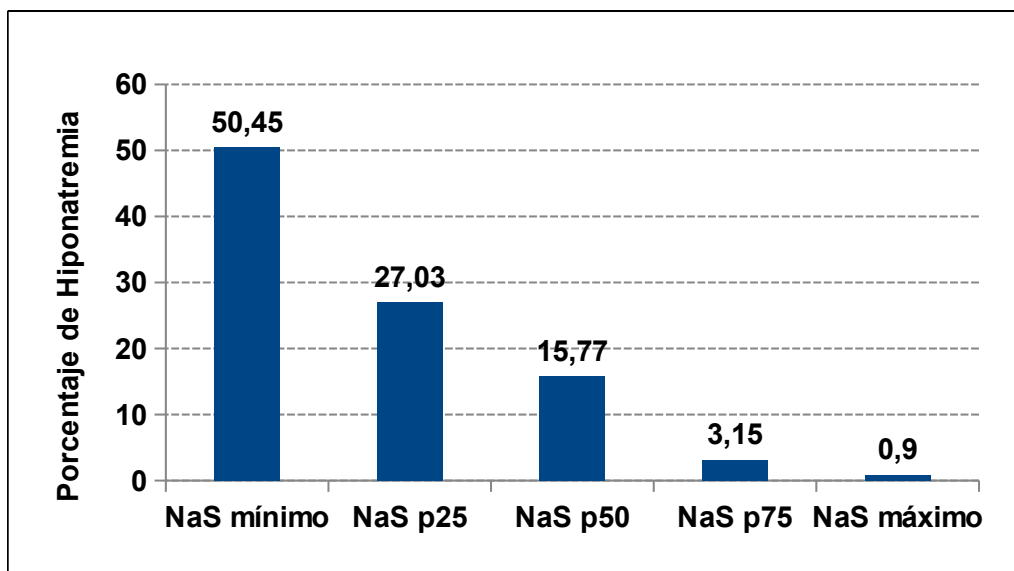


**Figura nº 27.** Percentiles, valores mínimo y máximo de las natremias de cada uno de los pacientes con NP durante la hospitalización.

#### 4.6.3 Hiponatremia durante todo el ingreso.

De los 222 pacientes con NP, 108 (48,6%) presentaron hiponatremia en algún momento de su ingreso. En 45 pacientes (41%) estaba presente al ingreso y 63 (59%) la desarrollaron durante el ingreso. De estos últimos, el 44% ya la presentaba al inicio de la NP.

Con respecto a la permanencia de hiponatremia durante el ingreso, se observó un 27% de natremias inferiores a 135 mmol/L en el P25 de todas las natremias de cada uno de los pacientes, un 16% en el P50 y un 3% en el P75 (figura nº 28).



Na S = natremia sérica

**Figura nº 28.** Frecuencia de hiponatremia en el valor mínimo, máximo y los percentiles de todas las natremias séricas de cada individuo, durante el ingreso.

## RESULTADOS DEL TERCER OBJETIVO SECUNDARIO

Describir el papel de la fórmula de y otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollo de hiponatremia de los pacientes con nutrición parenteral, durante la administración de la misma.

### 4.7. Fórmula de NP y otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollo de la hiponatremia tras el inicio de NP

#### 4.7.1 Variables demográficas y clínicas en el desarrollo de la hiponatremia tras el inicio de NP.

De los 183 pacientes con natremia corregida por PT al inicio de la NP, 94 no presentaban hiponatremia. De ellos, 61 (64,9%) la desarrollaron tras su inicio. Al compararlos con los pacientes que no desarrollaron hiponatremia, no se encontraron diferencias significativas en la edad, en la distribución por sexo, en el índice de comorbilidad de Charlson, en el CONUT ni en la desnutrición en función del IMC (tabla nº 27).

**Tabla nº 27.** Edad, sexo, desnutrición por IMC, puntuación en el índice de Charlson y CONUT en los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP.

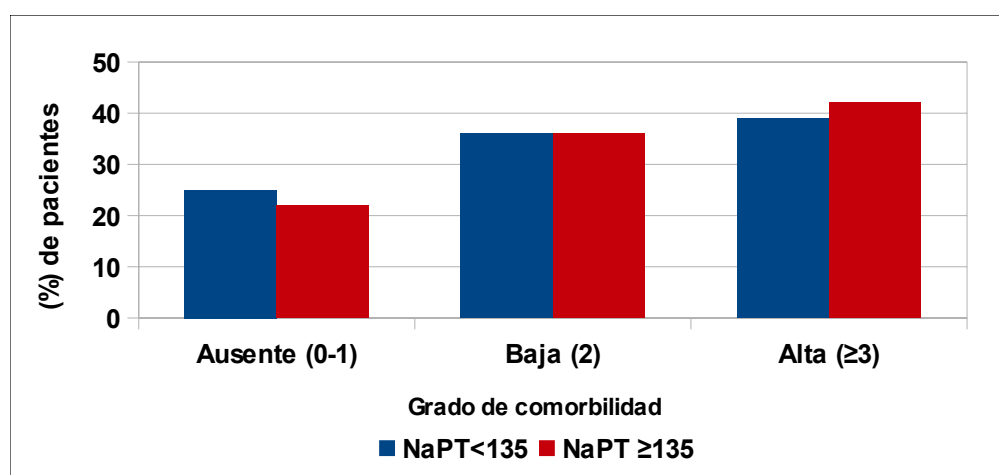
	NaPT <135 (n= 61)	NaPT ≥ 135 (n=33)	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	71[58-81]	7 [60-79]	0,464
<b>Sexo ( mujer / hombre )</b>	2 ( 42,6 ) / 35 ( 57,4 )	( 27,3 )/ 2 ( 72,7 )	0,106
<b>Indice Charlson</b>	[2-5]	[2-3]	0,496
<b>CONUT</b>	[ 6-10 ]	[ 5-10 ]	0,584
<b>Desnutrición por IMC</b>	5 ( )	( 10 )	0,586

Los datos se expresan como n (%) y como mediana [RIC].

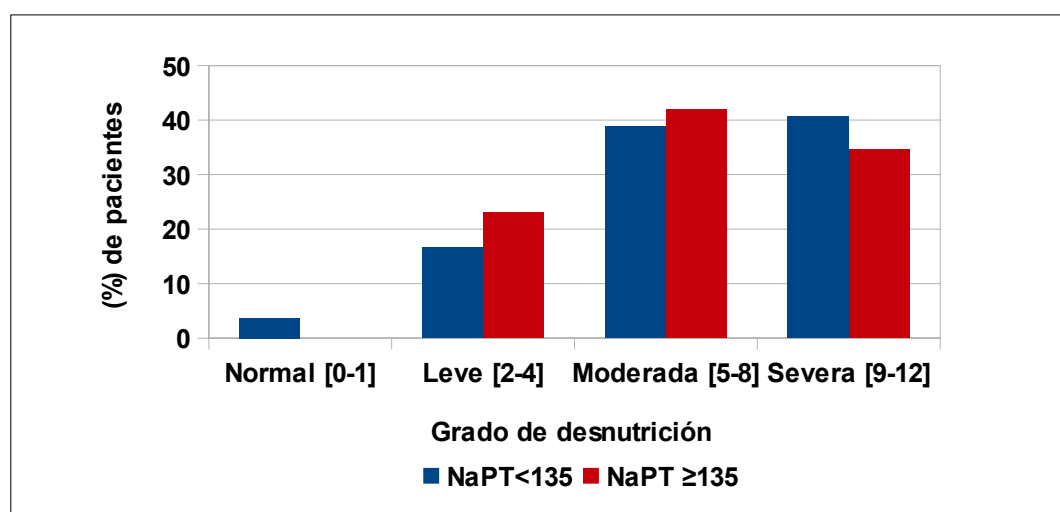
En cuanto a la distribución por grado de comorbilidad de Charlson (figura nº 29), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia ( $p=0,962$ ).



Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos pacientes con respecto a la distribución por grado de desnutrición en función del CONUT ( $p=0,782$ ) (figura nº 30). Al agrupar a los pacientes en 2 categorías, normonutridos-desnutrición leve y desnutrición moderada-severa, se observó un porcentaje de pacientes con desarrollo de hiponatremia discretamente superior en el grupo de desnutrición moderada-severa frente a normonutrido-desnutrición leve, 68,3 % vs 64,7%, ( $p=0,782$ ).



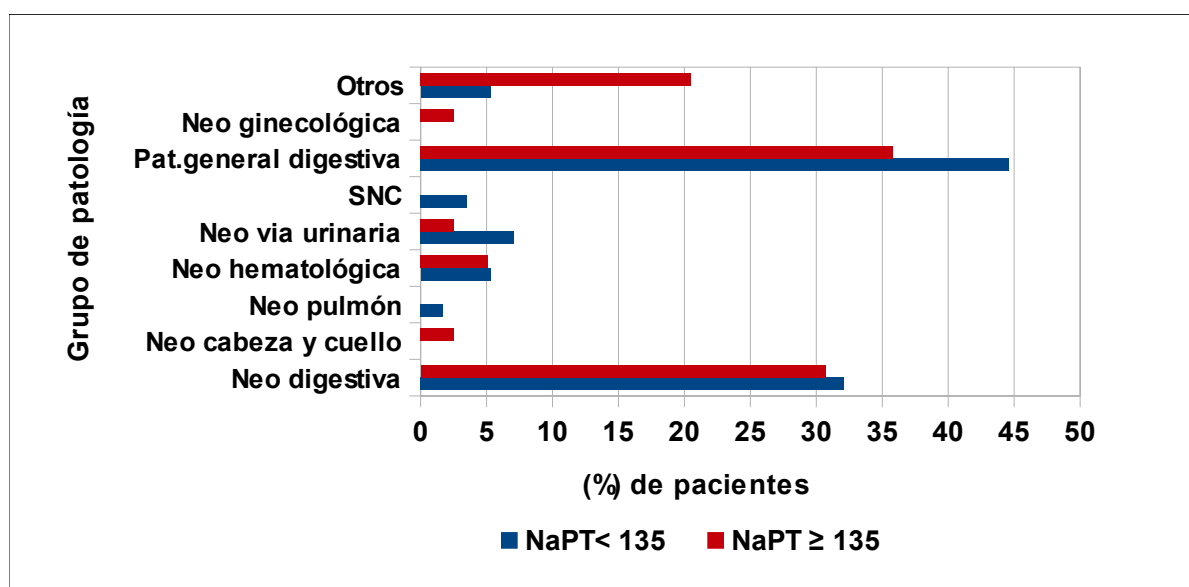
**Figura nº 29.** Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia por grado de comorbilidad de Charlson.



**Figura nº 30.** Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia por grado de desnutrición en función de la puntuación en el CONUT

Respecto a los diagnósticos principales agrupados, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia ( $p=0,700$ ). Aunque se observó un mayor porcentaje de desarrollo de hiponatremia en pacientes con patología general del aparato digestivo (quirúrgica en su mayoría) y neoplasia digestiva frente al resto de diagnósticos (figura nº 31).

Respecto a la causa clínica que motivó el inicio de la NP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de NP ( $p=0,557$ ). Al agruparlos en 2 categorías, reposo intestinal - cirugía abdominal y resto de motivos, tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin desarrollo de la hiponatremia ( $p = 0,791$ ).



Neo = Neoplasia; SNC = sistema nervioso central; Pat= patología

**Figura nº 31.** Distribución porcentual de los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia por grupo de patología en función del diagnóstico principal.

Al analizar la distribución por servicio médico de hospitalización, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP ( $p=0,708$ ). Al agrupar a los pacientes en servicios no quirúrgico y quirúrgico, tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin desarrollo de la hiponatremia ( $p=0,187$ ).

#### 4.7.2 Composición de la fórmula de NP en el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP.

Se estudió la influencia del volumen, la cantidad de sodio y osmoles aportados por la nutrición parenteral, en el desarrollo de hiponatremia tras su inicio. Para ello, se seleccionaron a los pacientes sin hiponatremia ni alteración de la función renal ( $EFG > 60$  ml/min), previos a la administración de la nutrición parenteral. Se obtuvo un total de 65 pacientes, de ellos 41 (63%) desarrollaron hiponatremia.

Tras el análisis no se encontraron diferencias significativas en el aporte de volumen, la osmolaridad, la cantidad de sodio y osmoles aportados por la fórmula de NP, en pacientes con/sin desarrollo de hiponatremia con función renal conservada (tabla nº 28).

**Tabla nº 28.** Volumen, osmolaridad, cantidad de sodio y osmoles aportados por la NP en pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia.

	NaPT <135 (n= 41)	NaPT $\geq$ 135 (n=24)	<i>p</i>
Volumen de NP (ml)	2500 [2250 -2500]	2350 [2250-2500]	0,465
Osmolaridad (mOsm/L)	750 [750-1500]	1125 [750-1500]	0,511
Sodio (mEq)	53 [53-105]	5 [53-105]	0,536
Osmoles (mOsm)	507 [507-663]	586 [507-767]	0,378

Los datos se expresan como mediana [RIC].

## RESULTADOS DEL CUARTO OBJETIVO SECUNDARIO

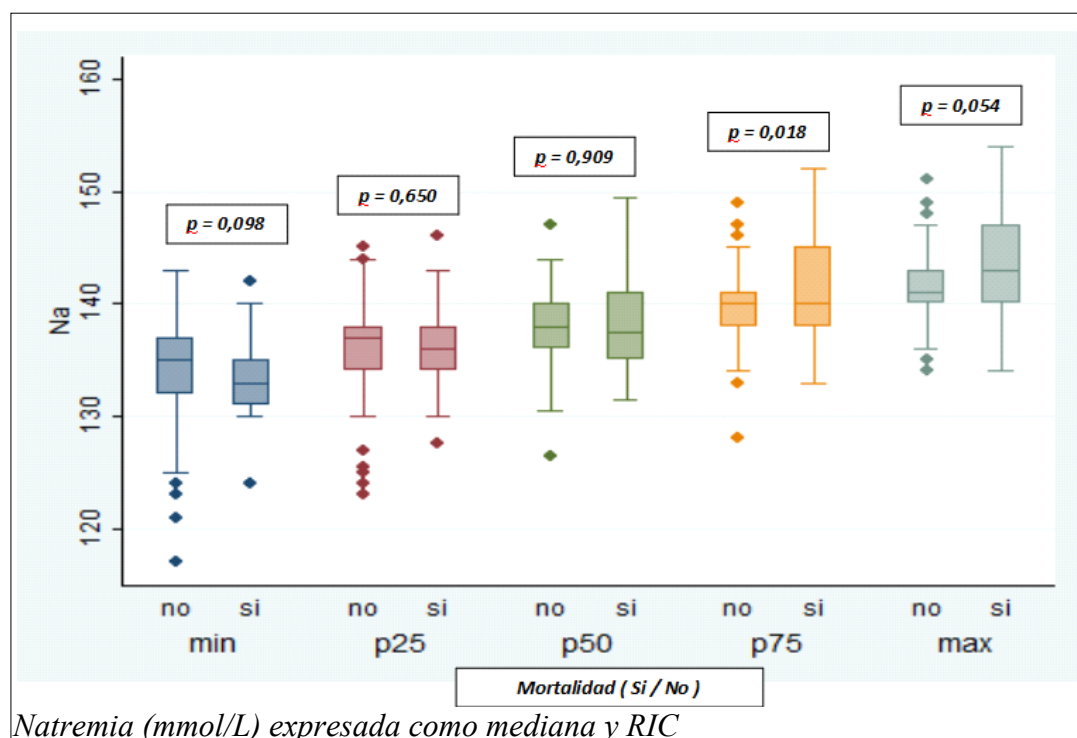
Describir el papel de la natremia, y la hiponatremia ya diagnosticada, en la estancia media, la mortalidad intrahospitalaria y el reingreso en pacientes con nutrición parenteral.

### 4.8 Papel de la natremia e hiponatremia en la mortalidad

De los 222 pacientes con NP fallecieron 39 pacientes (17,7%) durante la estancia hospitalaria y 183 (82,3%) se fueron de alta.

#### 4.8.1 Mortalidad en función de la natremia

La natremia del P75 de todas las natremias de cada uno de los pacientes fallecidos fue significativamente inferior a la de los pacientes no fallecidos, 139 [138-141] vs 141 [138-145] mmol/L ( $p=0,018$ ). Aunque sin alcanzar la significación estadística, la mediana del mínimo de natremia también fue inferior en los pacientes que fallecieron 133 [131-135] vs 135 [132 – 137] mmol/L ( $p=0,098$ ). En la figura nº 32 se puede observar la tendencia de los pacientes fallecidos a presentar una mediana de natremia inferior a los no fallecidos tanto en el mínimo como en los percentiles 25, 50 y 75, salvo en el máximo donde fue discretamente mayor.



**Figura nº 32.** Percentiles, valores mínimo y máximo de las natremias durante la hospitalización de pacientes fallecidos y no fallecidos.

#### 4.8.2 Mortalidad en función de la hiponatremia

La frecuencia de mortalidad fue significativamente superior en pacientes con hiponatremia frente a aquellos sin hiponatremia, 23,2 % vs 11,8 % respectivamente ( $p = 0,019$ ) (tabla nº 29).

Respecto a la hiponatremia mantenida, se observó una mayor mortalidad en los pacientes con el 75% de sus natremias inferiores a 135 mmol/L frente a los que no, aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0,093$ ) (tabla nº 29).

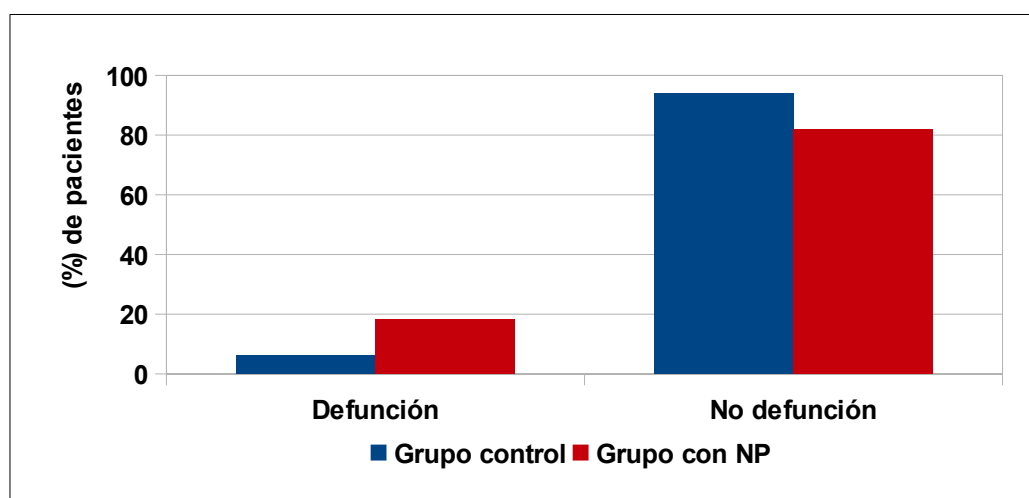
**Tabla nº 29.** Mortalidad en función de la presencia de hiponatremia en el mínimo, máximo y percentiles de la natremia intraindividual ( $Na_{in}$ ).

	N	Mortalidad	p
$Na_{in}$ Mínimo			
≥ 135	110	1 (11,8%)	
<135	112	26(23,2%)	0,019
$Na_{in}$ Percentil 25			
≥ 135	162	2 (16,7%)	
<135	62	12(20%)	0,346
$Na_{in}$ Percentil 50			
≥ 135	187	3 (16%)	
<135	35	9(25,8%)	0,129
$Na_{in}$ Percentil 75			
≥ 135	215	36(16,7%)	
<135	7	3(42,9%)	0,093
$Na_{in}$ Máximo			
≥ 135	220	38(17,3%)	
<135	2	1(50%)	0,321

En el análisis de regresión logística, se objetivó que el tener un paciente el percentil 75 de su natremia inferior a 135 mmol/L durante el ingreso, está asociado con una mayor mortalidad. Una vez ajustado por edad, sexo, índice de Charlson e IMC, la razón de riesgo de comparar los pacientes con el 75% de las natremias inferiores a 135 mmol/L frente a los que no eran inferiores a 135 mmol/L, fue de 7,38 [IC 95%: 1,07 – 50,8] ( $p=0,042$ ).

#### 4.8.3 Comparación de mortalidad entre los pacientes con NP y su grupo control

La frecuencia de mortalidad fue significativamente superior en los 176 pacientes con NP frente a sus 179 controles, 18,2 % frente a un 6,1% ( $p=0,001$ ) (figura nº 33).



**Figura nº 33.** Distribución porcentual de los pacientes del grupo control y con NP, en función de la mortalidad

La mortalidad también fue significativamente superior en los pacientes con hiponatremia frente a los pacientes sin hiponatremia, 18 % frente a 7,8 % ( $p=0,001$ ). La frecuencia de mortalidad en los pacientes con hiponatremia fue significativamente superior en el grupo con NP frente al grupo control, 24,4 % vs 9,8% ( $p=0,032$ ).

En el análisis de regresión logística, los pacientes con NP presentaron hasta 3,5 veces más frecuencia de mortalidad que los controles. Tras corregir por edad, sexo e índice de Charlson, la relación se mantuvo. Incluso al ajustar por hiponatremia, la razón de riesgo continuó siendo significativa (tabla nº 30).

**Tabla nº 30.** Mortalidad en función del grupo, pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control.

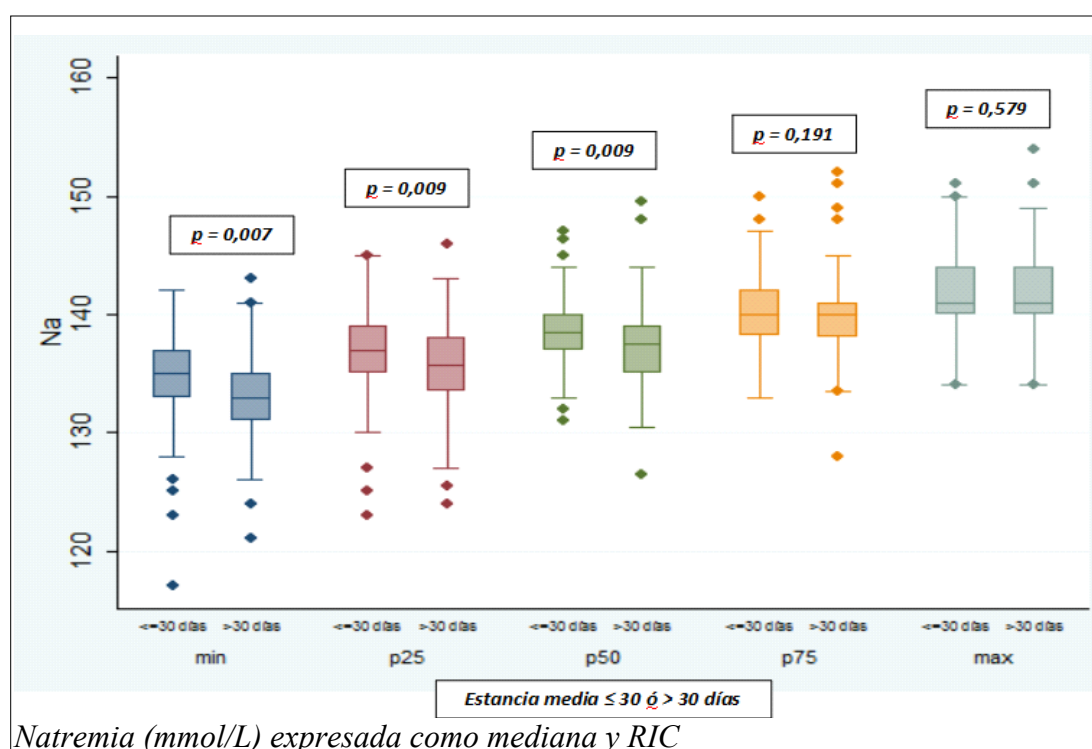
	Grupo NP vs Grupo control		
	OR	IC 95%	Valor p
No ajustado	3,4	1,6 – 6,9	0,001
Ajustado por edad, sexo e índice de Charlson	3,8	1,7– 6,8	0,001
Ajustado por edad, sexo, índice de Charlson e hiponatremia	2,9	1,1 – 4,3	0,001

## 4.9 Papel de la natremia e hiponatremia en la estancia media

Con respecto a la duración del ingreso, la mediana [RIC] fue de 30 [20-40] días. Para el estudio de la influencia de la natremia e hiponatremia, se seleccionó el punto de corte de 30 días de estancia media.

### 4.9.1 Estancia media en función de la natremia.

En los pacientes con una estancia media inferior a 30 días, el valor del mínimo, del P25 y del P50 de todas sus natremias fueron significativamente superiores a las de los pacientes con estancia media mayor de 30 días (figura nº 34). También el valor del P75 de todas las natremias, fue superior en los pacientes con estancia media inferior a 30 días frente a mayor de 30 días, aunque sin alcanzar la significación estadística.



**Figura nº 34.** Percentiles, valores mínimo y máximo de natemias durante la hospitalización en pacientes con estancia media superior e inferior a 30 días.



#### 4.9.2 Estancia media menor a 30 días en función de hiponatremia.

Los pacientes en los que su mínimo de natremia fue superior a 135 mmol/L (aquellos sin hiponatremia durante todo el ingreso), la frecuencia de presentar una estancia media menor a 30 días fue significativamente superior a los que si presentaron hiponatremia durante el ingreso (tabla nº 31). Así mismo, aquellos pacientes con el 50 y 75% de sus natremias superior a 135 mmol/L, también presentaron una frecuencia significativamente superior de estancia media menor a 30 días (tabla nº 31).

**Tabla nº 31.** Estancia media inferior a 30 días en función de la presencia de hiponatremia en el mínimo, máximo y percentiles de la natremia intraindividual ( $Na_{in}$ ).

	N	Estancia media $\leq 30$ días	<i>p</i>
$Na_{in}$ Mínimo			
$\geq 135$	110	80(72,7%)	0,001
$<135$	112	48(42,8%)	
$Na_{in}$ Percentil 25			
$\geq 135$	162	103(63,9%)	0,003
$<135$	60	25(41,7%)	
$Na_{in}$ Percentil 50			
$\geq 135$	187	114(70%)	0,018
$<135$	35	14(40%)	
$Na_{in}$ Percentil 75			
$\geq 135$	215	125(58,1%)	0,334
$<135$	7	3(42,9%)	
$Na_{in}$ Máximo			
$\geq 135$	220	127(57,3%)	0,669
$<135$	2	1(50%)	

En el análisis de regresión logística, se objetivó que pacientes cuyo valor mínimo de natremia era mayor o igual a 135 mmol/L se asociaba con tener estancias inferiores a 30 días. Una vez ajustado por edad, sexo, índice de Charlson e IMC la razón de riesgo de comparar los pacientes sin hiponatremia (valor mínimo de natremia  $\geq 135$  mmol/L) durante el ingreso frente a los pacientes con hiponatremia fue de 3,89 [IC 95% : 2,11- 7,18] ( $p = 0,001$ ).

#### **4.9.3 Comparación de estancia media entre los pacientes con NP y su grupo control**

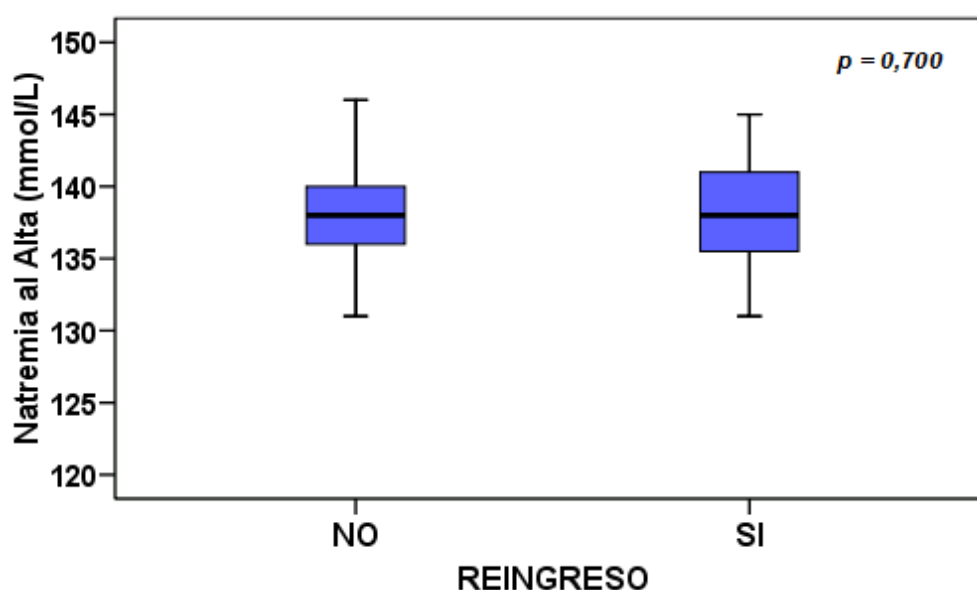
En los 176 pacientes con NP la estancia media de hospitalización fue significativamente superior a sus 179 controles, 26 [19–39] vs 9 [6–17] días ( $p=0,001$ ). Entre los pacientes con hiponatremia la estancia media fue significativamente superior en los pacientes con NP frente a los controles 31 [22–43] vs 14 [9–31] días ( $p < 0,001$ ). También en los pacientes sin hiponatremia, la estancia media fue significativamente superior en los pacientes con NP frente a los controles, 31 [23–49] vs 13 [8 -19] días ( $p < 0,001$ ). Al igual que los pacientes con NP, en el grupo control se observó mayor estancia media en los pacientes con hiponatremia frente los normonatrélicos, 14 [9–31] y 8 [4-13] días ( $p < 0,001$ ). No fue posible realizar un análisis de regresión logística por marcada diferencia de amplitud de la estancia hospitalaria entre ambos grupos.

#### **4.10 Papel de la natremia e hiponatremia en el reingreso**

De los 183 pacientes que se fueron de alta, reingresaron 77 (42,1%), de ellos 46 (59,7%) presentaron 1 sólo reingreso y el resto más de uno.

##### **4.10.1 Natremia e hiponatremia sérica al alta y reingreso posterior**

Respecto a la cifra de natremia al alta, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin reingreso posterior (figura nº 35).



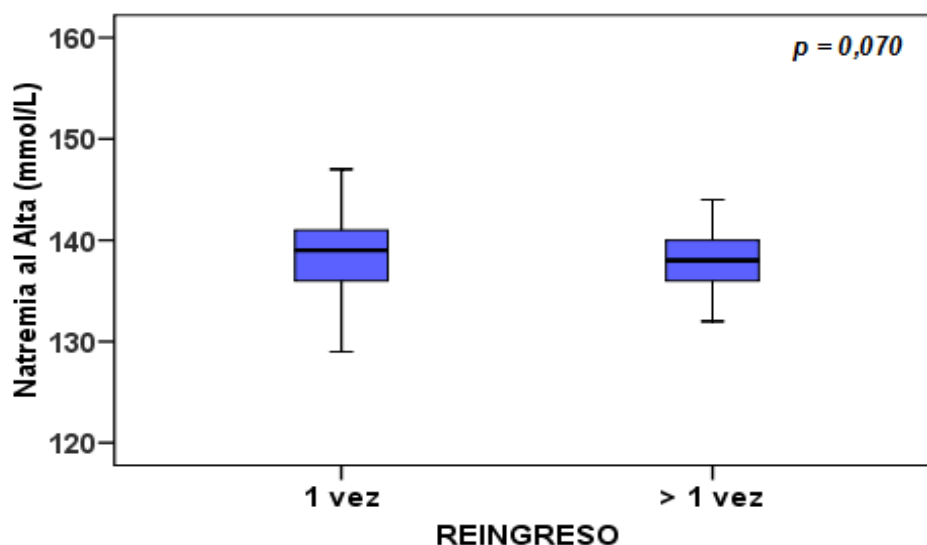
**Figura nº 35.** Natremia al alta en función del reingreso posterior.

Se observó un porcentaje de hiponatremia discretamente superior en los que reingresaron frente a los que no, 14 % vs 9%, aunque la diferencia no fue significativa ( $p = 0,173$ ).

En el análisis de regresión logística ajustado por edad, género, índice de Charlson e IMC, no se ha encontrado asociación entre una natremia inferior a 135 mmol/L al alta y el reingreso posterior (OR 1,59 [IC 95: 0,60-4,17];  $p=0,346$ ).

#### **4.10.2 Natremia e hiponatremia sérica al alta y número de reingresos posteriores**

La natremia al alta en el grupo de un sólo reingreso fue discretamente superior a la del grupo con más de un reingreso, aunque sin llegar a conseguir la significación estadística (figura nº 36).



**Figura nº 36.** Natremia al alta en función de uno o más reingresos.

El porcentaje de pacientes con hiponatremia que reingresan más de 1 vez es discretamente superior al que reingresa sólo una vez, 20% vs 11% aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,150$ ).

En el análisis de regresión logística ajustado por edad, género, índice de comorbilidad de Charlson e IMC, no se encontró asociación entre una natremia inferior a 135 al alta y un mayor número de reingresos (OR 2,34 [IC 95%: 0,85–6,4] ;  $p=0,090$ ).



## **5. Discusión**



### 5.1. Discusión general

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica. La dimensión real de este trastorno se encuentra subestimada por la ausencia de diagnóstico y la codificación de la misma. Según estudios en población hospitalaria, su prevalencia varía en función del punto de corte empleado para su definición, así oscila desde un 42-30% con natremia  $< 136$  mmol/L (31,34) a un 19,7% con natremia inferior a 135 mmol/L (35). La mayoría de estas hiponatremias suelen estar presentes al ingreso y habitualmente son leves. Sin embargo, las adquiridas durante la hospitalización, con mayor frecuencia son moderadas y severas (31,34).

La hiponatremia es un trastorno del metabolismo del agua producido fundamentalmente por una ganancia neta de agua, sin implicar que exista una cantidad menor de sodio corporal. Este incremento corporal de agua es debido a una alteración de la Arginina Vasopresina (AVP), la Hormona Antidiurética (ADH) del humano. La ADH es la hormona que regula el balance de agua mediante el control de la eliminación renal de agua (3). En la mayoría de las ocasiones la hiponatremia es causada por una secreción no osmótica de la ADH, originada por estímulos fisiológicos (hipovolemia, náusea, el estrés postquirúrgico...) o por el Síndrome de Secreción Inapropiada de ADH (SIADH). Estas situaciones con frecuencia están presentes en los pacientes hospitalizados (20) y en combinación con un exceso de aporte de líquidos que superen la capacidad renal de eliminar agua, dan lugar al desarrollo o exacerbación de la hiponatremia. A lo anterior también se suman las pérdidas de sodio, tanto renales (en caso de diuréticos e hipoaldosteronismos) como las extrarrenales (fístulas intestinales, vómitos, diarrea...) presentes en algunos pacientes. Por lo tanto, el riesgo de descenso de la natremia en pacientes hospitalizados es alto, de hecho se ha observado que la media de natremia en estos pacientes es hasta 5-6 mmol/L menos que en pacientes ambulatorios sanos (32).



Numerosos estudios han demostrado una mayor mortalidad en los pacientes con hiponatremia frente a eunatrémicos (20,31,35,74–79,85–87,96,141). Este incremento de mortalidad no sólo se produce en los pacientes con hiponatremia grave (natremia < 120-125 mmol/L), sino también en aquellos con hiponatremia leve (natremia entre 130-135 mmol/L ) (35,78). Incluso descensos de natremia entorno a 4-5 mmol/L se asocian a un incremento del riesgo de mortalidad (85). Algunos autores han encontrado una menor mortalidad en el rango de natremia entre 138-142 mmol/L, intervalo que han llegado a definir como normonatremia (77).

Esta relación manifiesta entre hiponatremia y mortalidad ha sido objeto de debate, de tal manera que algunos justifican el incremento de mortalidad en pacientes hiponatrémicos por un efecto directo de la propia hiponatremia (31,35,74,77,79,96) y otros por la gravedad de la enfermedad de base, considerando la hiponatremia como un marcador de gravedad del proceso subyacente (35,75,76,78,141). Sin embargo, es posible que la propia hiponatremia contribuya a la disfunción orgánica y al agravamiento de la enfermedad de base, ya que se relaciona con alteraciones metabólicas adversas, como son una respuesta inotrópica negativa, disminución de la glucogénesis hepática, aumento de la resistencia insulínica y alteración del remodelamiento óseo (88,89). Esta última teoría podría explicar el papel de la hiponatremia como factor de riesgo independiente de mortalidad, observado en los últimos estudios (86,87).

En los pacientes con hiponatremia también se ha encontrado una mayor estancia hospitalaria frente a los eunatrémicos (77,86,87,96–98) y una mayor frecuencia de reingresos tras el alta hospitalaria (97,98).

La NP está indicada en los pacientes con imposibilidad de utilizar la vía enteral por un periodo superior a 7-10 días (5-7 días si desnutrición) (132). Entre las principales causas de su administración se encuentran: el tratamiento primario

en el fallo intestinal (diarrea grave, vómitos intratables, obstrucción e íleo intestinal...), el tratamiento electivo de soporte para reposo intestinal (cirugía abdominal mayor, HDA, fístulas digestivas...) y el aumento de los requerimientos (críticos, grandes quemados...) (132). La composición de la NP depende de los requerimientos de energía, agua, macro- y micro-nutrientes del paciente, calculados según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (132,133).

El seguimiento de este tipo de soporte nutricional requiere una monitorización clínica y analítica frecuentes para evitar la aparición de complicaciones (tanto mecánicas como metabólicas) y en su defecto, instaurar un tratamiento precoz de las mismas (132). Dentro de las complicaciones metabólicas, la hiperglucemia es frecuente (140), pero se desconoce la frecuencia de las alteraciones electrolíticas, entre ellas la de la hiponatremia. Los pacientes con NP, a consecuencia de su patología basal (cirugías, vómitos, náuseas ....) y otras circunstancias acompañantes (exceso de aporte de fluidos...), pueden presentar un mayor riesgo de desarrollo de hiponatremia (20). Estos pacientes habitualmente también presentan niveles bajos de PT (secundarios a múltiples causas como la cirugía, enfermedades intestinales, desnutrición...), que interfieren en el método de laboratorio de determinación de la natremia y sobreestiman la cifra real de la misma (111,112). En estas circunstancias para evitar infradiagnosticar la hiponatremia es necesario corregir la natremia sérica por nivel de PT (113).

El objetivo de esta Tesis Doctoral es el estudio de la frecuencia de la hiponatremia en los pacientes con NP en comparación con la de su grupo control. En segundo lugar, conocer la modificación de dicha frecuencia en los pacientes con NP, tras el ajuste de la natremia por PT. Otro de los objetivos es describir el comportamiento de la natremia e hiponatremia durante la administración de la NP y en el periodo de hospitalización; así como estudiar la influencia de la fórmula de NP y otras variables (clínicas y demográficas) en el

desarrollo de hiponatremia. Por último, conocer el papel de la natremia e hiponatremia en la mortalidad, la estancia media y los reingresos de los pacientes con NP.

## **5.2 Objetivo principal: Describir la frecuencia de hiponatremia en el grupo con nutrición parenteral y compararla con la de su grupo control**

A pesar de ser la hiponatremia el trastorno electrolítico más frecuente, su prevalencia real en nuestro medio se encuentra subestimada por la ausencia de diagnóstico y codificación de la misma.

La hospitalización implica un mayor riesgo de hiponatremia por la exposición de los pacientes a situaciones que dificultan la acuarexis, como son el dolor, la náusea, el estrés postquirúrgico, los fármacos que estimulan la liberación de ADH y la presencia de patologías que por sí se induzcan SIADH. Estas situaciones combinadas con el exceso de aporte de fluidos exceden la capacidad renal de eliminar agua y dan lugar al desarrollo o empeoramiento de la hiponatremia. De hecho, se ha observado que la media de natremia en pacientes hospitalizados es hasta de 5-6 mmol/L menos que en pacientes sanos ambulatorios (32). Los pacientes que reciben NP, con frecuencia presentan las situaciones de antidiuresis previamente descritas, y el aporte del líquido extra de la propia NP, que se añade al líquido de la medicación.

Los datos de los estudios sobre prevalencia de hiponatremia en población hospitalaria varían según el punto de corte de natremia empleado. La prevalencia descrita por Hawkins y col (34), en su estudio retrospectivo con más de 120.000 pacientes fue de un 42% (28% al ingreso y un 14% adquirida durante la hospitalización). El punto de corte de natremia utilizado para definir hiponatremia fue 136 mmol/L. Tres años más tarde Hoorn y col (31) encontraron una frecuencia de hiponatremia (natremia <136 mmol/L) de un 30% en un estudio prospectivo realizado en 2900 pacientes. En otro estudio prospectivo más reciente, con 98.400 pacientes, Waikar y col (35) observaron una prevalencia de hiponatremia (natremia <135 mmol/L) de un 19,7%, siendo un 14,5% diagnosticada al ingreso y un 5,2% durante el mismo. La mayoría de

las hiponatremias asociadas al hospital son leves y suelen estar presentes en el momento del ingreso. Sin embargo, las hiponatremias moderadas y severas habitualmente se adquieren durante la hospitalización (31,34). En los pacientes con NP se desconoce por completo la frecuencia de hiponatremia, al no existir estudios hasta el momento actual que aborden el tema.

En el presente estudio, la frecuencia de hiponatremia (natremia  $< 135$  mmol/L) fue superior en los pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control. El porcentaje de pacientes con hiponatremia en el grupo de NP fue significativamente superior al del grupo control, un 52,8% frente a un 35,8%. Ambas cifras son superiores a la frecuencia de hiponatremia observada en los estudios en población hospitalaria previamente citados. El porcentaje de hiponatremia en los pacientes del grupo control fue discretamente superior al 30% encontrado por Hoorn y col en su estudio prospectivo (31), a pesar de utilizar un punto de corte menor en la definición de hiponatremia. También fue superior al 19% observado por Waikar y col (35) en su amplio estudio retrospectivo, donde el corte de natremia utilizado fue el mismo (natremia  $< 135$  mmol/L). Sin embargo, fue ligeramente inferior al 42% objetivado por Hawkins y col (34) en su estudio retrospectivo, donde se consideró hiponatremia a la cifras de natremia  $< 138$  mmol/L, lo que justifica esa mayor frecuencia. La mayor frecuencia de hiponatremia en los pacientes del grupo control respecto a la observada en otros estudios, podría deberse entre otros motivos a la diferencia en la población estudiada; pacientes hospitalizados no seleccionados frente a pacientes seleccionados (grupo control), fundamentalmente hospitalizados en los servicios de Cirugía General y Medicina Interna, donde la frecuencia de hiponatremia es superior (31). La falta de estudios previos acerca de la frecuencia de la hiponatremia en pacientes con NP imposibilita la comparación de nuestros datos con otros. En resumen, la frecuencia de hiponatremia objetivada en este trabajo fue mayor a la observada en población general hospitalaria, por otros autores. En los pacientes con NP el porcentaje de hiponatremia fue significativamente superior a los controles.

Al ingreso la frecuencia de hiponatremia fue discretamente superior en los pacientes del grupo con NP frente a los del grupo control. Un 20,5% de los pacientes con NP presentaron hiponatremia frente a un 13,5% del grupo control. Esta última cifra fue similar al 14,5% objetivado por Waikar y col (35). Por el contrario, fue inferior al 28% encontrado por Hawkins y col (34), probablemente justificada por la diferente definición de la hiponatremia.

La distribución de la natremia por rangos al ingreso fue similar entre los pacientes con NP y los del grupo control. En ninguno de ellos se objetivó hiponatremia grave (natremia < 125 mmol/L) al ingreso, pero sí durante el mismo. Aunque no se objetivaron diferencias significativas, en el rango de natremia > 140 mmol/L se observó un menor número de pacientes con NP frente a los controles; así como en los rangos de 130–135 y 125–130 mmol/L el número de pacientes con NP fue mayor que los controles. La frecuencia de hiponatremia grave durante el ingreso fue discretamente inferior en el grupo con NP frente al grupo control, 0,6 % vs 1,7 %. Al igual que los resultados del estudio de Hawkins y col (34), la mayoría de los pacientes con hiponatremia grave la desarrollan durante el ingreso. La menor frecuencia de hiponatremia grave observada en pacientes con NP frente al grupo control, podría estar justificada por la mayor vigilancia analítica que implica dicho soporte nutricional, con la consecuente prevención de descensos tan marcados de la natremia.

La frecuencia de hiponatremia adquirida fue significativamente superior en los pacientes con NP frente a los pacientes del grupo control, 40,7% vs 25,8%. Ambas cifras fueron muy superiores a las descritas en población general hospitalaria, que oscilan entre un 5 y un 14% (34,35). La elevada frecuencia de hiponatremia encontrada tanto en el grupo con NP como en el grupo control podría estar justificada por el amplio porcentaje de pacientes hospitalizados en los servicios de Cirugía General y Medicina Interna. En estos dos servicios la frecuencia de hiponatremia es mayor en comparación con otros (31). También podría justificarse por los diagnósticos principales que presentaban ambos

grupos, en su mayoría neoplasias y patología general del aparato digestivo (pancreatitis, colecistitis, obstrucción intestinal...). En los pacientes con neoplasia la frecuencia de hiponatremia es elevada (53). La presencia de patología general del aparato digestivo implica mayor riesgo de hiponatremia por las pérdidas de sodio por fluidos intestinales y estímulos de la AVP por el dolor y la náusea (32). Por lo tanto, en el presente estudio se objetivó una frecuencia de hiponatremia adquirida en el ingreso elevada, sobre todo en los pacientes con NP.

Al alta, la frecuencia de hiponatremia del grupo con NP fue similar a la del grupo control, 13,4 % vs 12,4%. En la distribución de natremias por rango no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con NP y los del grupo control.

Respecto a las características basales, tanto los pacientes con NP como los pacientes del grupo control, la edad, la distribución por sexo y por diagnóstico principal fueron similares. Sin embargo, la estancia media y la puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson fueron significativamente superiores en el grupo de NP frente a los controles.

En el análisis de regresión logística se encontró que los pacientes con NP presentaban hasta 2 veces más hiponatremia que los controles. Esta cifra se mantuvo tras ajustar por la edad, sexo e índice de comorbilidad de Charlson, pero se perdió al ajustar también por estancia media. Con los resultados anteriores podría sugerirse que los pacientes con NP presentan mayor hiponatremia por permanecer más tiempo expuestos a los factores de riesgo de hiponatremia asociados a la hospitalización (20).

**5.3. Primer objetivo secundario: Describir la frecuencia de la hiponatremia con la natremia sérica y con natremia corregida por proteínas totales en pacientes con NP, durante la administración de la misma.**

La variación de los niveles séricos de las PT modifica la fracción líquida del suero, lo que conlleva una medición errónea de los electrolitos si se determinan por el método indirecto (MI) (110). Este método es utilizado por la mayoría de los hospitales españoles y determina la cantidad de sodio de la fracción líquida del suero en el volumen total del mismo (incluida la fracción sólida). Sin embargo, el método directo (MD) mide únicamente la cantidad de sodio en la fracción líquida del suero, y es más preciso cuando la fracción líquida del suero está modificada.

El MI infraestima la NaS real (medida por el MD) en pacientes con hiperproteinemia (fracción líquida del suero disminuida) y la sobrestima en pacientes con hipoproteinemia (fracción líquida del suero aumentada). La diferencia de NaS entre ambos métodos es de 3,5 a 4 mmol/L y es más frecuente en pacientes con hipoproteinemia (111,112).

En los pacientes hospitalizados la hipoproteinemia es más frecuente que la hiperproteinemia, un 52% frente a un 7% (111). Incluso, en los pacientes críticos el porcentaje de hipoproteinemia aumenta hasta un 85% (112). En los pacientes con NP, también es relevante por la frecuente presencia de situaciones que pueden originar hipoproteinemia (cirugías, infecciones graves, malabsorción...).

La hipoproteinemia es debida fundamentalmente al descenso de la albúmina, la proteína más abundante en plasma. Este descenso puede ser causado por: la disminución de su síntesis (enfermedades hepáticas y disminución del aporte de aminoácidos); la redistribución desde el plasma al espacio intersticial



(incremento de la permeabilidad de la membrana capilar, frecuente en la sepsis y la cirugía); la dilución (retención de líquidos); el incremento de las pérdidas (síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas y grandes quemados); el aumento de su catabolismo (enfermedad aguda grave, sepsis, cirugía...) y la malnutrición (en la menor de las ocasiones) (145–147).

La frecuencia de hipoproteinemia ( $PT < 6,5$  g/dl) entre los 222 pacientes con NP estudiados fue de un 93% al inicio de la NP. Esta cifra es superior a la objetivada en población general hospitalaria (52%) y similar a la de los pacientes críticos (85%), aunque el punto de corte para definir la hipoproteinemia ( $< 6,5$  g/dl) fue discretamente mayor al utilizado en los estudios citados ( $< 6$  g/dl) (111,112). Esta cifra de hipoproteinemia podría estar justificada tanto por la patología de base que presentan los pacientes con NP como por el motivo de administración de la misma. Un 71,6% de pacientes presentaron patología del sistema digestivo (tumoral y no tumoral). Hasta un 40% de los pacientes precisaron NP por cirugía mayor digestiva, seguido de un 25,3% por necesidad de reposo intestinal.

Al carecer de la posibilidad de determinar la natremia sérica por MD, se estimó la natremia sérica real aplicando la formula de corrección siguiente:  $[NaS \times 93 / 99,1 - (0,7 \times PT)]$  (113). Esta corrección arrojó una media de NaS corregida (NaS-PT) al inicio de la NP significativamente inferior a la NaS, 134,6 (DE 4,5) frente a 138,1 (DE 4,5). La diferencia entre NaS-PT y la NaS fue de -3,5 [IC 95%: -3,4 a -3,6] mmol/L, similar a la cifra encontrada en pacientes críticos (-3,5 mmol/L) (112) tras comparar la NaS determinada por los dos métodos.

La frecuencia de hiponatremia diagnosticada con la NaS-PT fue superior a la NaS no ajustada por PT. Durante el periodo de administración de la NP se diagnosticó hiponatremia con la NaS a un 43% de los pacientes y a un 81% con la Na-PT. Al inicio de la NP el porcentaje de hiponatremia fue de un 20% con la NaS, significativamente inferior al 48% objetivado tras corregir la NaS

por PT. La NaS no ajustada por PT infradiagnosticó hiponatremia en un 32% de los pacientes, similar al 27% encontrado con la determinación por MD frente al MI en el estudio realizado en pacientes críticos (112). Tras el inicio de la NP, el porcentaje de pacientes que desarrollaron hiponatremia fue significativamente superior con la NaS-PT que con la NaS, 64% vs 28%. La ausencia de corrección de la NaS por PT infradiagnosticó la hiponatremia en un porcentaje de pacientes del 32% al inicio de la NP, del 36% tras el inicio de la NP y del 38% durante todo el periodo de administración de la NP.

Por lo tanto en pacientes con NP, donde la hipoproteinemia es muy frecuente, es necesario determinar la NaS por el método directo, y en su defecto realizar la corrección por PT de la NaS medida por el método indirecto. De esta manera se evitará infradiagnosticar la hiponatremia hasta en un 38% de los pacientes.

#### **5.4. Segundo objetivo secundario: Describir el comportamiento de la natremia e hiponatremia en pacientes con NP, durante el ingreso y en el periodo de administración de la misma**

Hasta el momento actual, no existen estudios previos que describan la evolución de la natremia e hiponatremia durante el ingreso y el periodo de administración de la NP, con los que poder comparar los resultados del presente trabajo.

La evolución de la natremia durante la hospitalización sólo se analizó con la NaS, al no disponer de la determinación de PT al ingreso, tras la retirada de la NP y al alta. Sin embargo, durante la administración de la NP, la evolución de la natremia se pudo estudiar con la NaS corregida por nivel de PT.

##### Comportamiento de la natremia e hiponatremia durante la administración de NP

De los 183 pacientes con PT disponibles al inicio de la NP, un 48% presentaban hiponatremia. Entre los 95 pacientes sin hiponatremia inicial, un 64% la adquirieron a lo largo de la administración de la NP. Al analizar la natremia en función de la duración de la NP, con intervalos de tres días, se observó desarrollo de hiponatremia en todos los intervalos, salvo a partir de los 21 días. El porcentaje de aparición de nueva hiponatremia fue discretamente superior en el intervalo de duración igual o superior a 6 días que en el resto, un 24% frente a un 6-20%.

La frecuencia de determinaciones de natremia inferiores a 135 mmol/L fue similar en todos los intervalos de tiempo con la NP. En los pacientes con hiponatremia en cada uno de los intervalos de duración de NP, el porcentaje de hiponatremia de nuevo desarrollo siempre fue menor que el porcentaje de hiponatremia previa. Este porcentaje de hiponatremia mantenido durante la administración de la NP, podría justificarse por la persistencia de la misma en

algunos pacientes. Otro dato que apoya la hiponatremia mantenida, es la presencia de la misma tras la retirada de la NP. De tal manera que hasta un 32% de los pacientes con hiponatremia sérica tras la retirada de la NP, ya la presentaban al inicio de la misma. La persistencia de la hiponatremia habitualmente se debe a la ausencia de la administración de un tratamiento adecuado, basado en el tipo de hiponatremia (hipo-, eu- o hipervolémica) y su etiología (106,115,116). Una correcta clasificación y diagnóstico de la hiponatremia permite su corrección con tratamiento específico (130).

Respecto a cifra de natremia durante la administración de la NP se observó un porcentaje mantenido en el rango de 130-135 mmol/L, entorno a un 40-50%. Sin embargo, el porcentaje de pacientes en los rangos de 125-130 y < 125 mmol/L, aumentó de un 13-15% a un 26-28% a partir de los 24 días de duración de la NP. Esta exacerbación progresiva de la natremia hasta desarrollar hiponatremia grave, podría justificarse por la persistencia de la propia hiponatremia. La hiponatremia mantenida se ha identificado como factor de riesgo de la hiponatremia grave en algún estudio (148).

En los pacientes con hiponatremia durante el periodo de NP, presente tanto a su inicio como desarrollada durante el mismo, la edad y la distribución por sexo fueron similares a aquellos sin hiponatremia. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la comorbilidad, el IMC ni en la puntuación del CONUT entre ambos pacientes. Estos resultados están en discordancia con datos de estudios previos en pacientes sin NP. Según estos estudios la comorbilidad (96), la edad (42) y el porcentaje de mujeres (43) son mayores en los pacientes con hiponatremia frente a los eunatrémicos. Dicha discordancia podría justificarse por la mayor importancia de otros factores de riesgo de hiponatremia, presentes probablemente en los pacientes con NP; como por ejemplo los estímulos fisiológicos de la ADH por la náusea y el dolor (7,23) (en cirugía, neoplasias, patología del sistema digestivo...), la secreción ectópica tumoral de ADH (en neoplasias) (54) y las pérdidas digestivas de sodio

(patologías del sistema digestivo). Aunque sin significación estadística, el 44% de los pacientes con hiponatremia presentaron patología general del aparato digestivo (obstrucción intestinal, pancreatitis aguda, colecistitis... con tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos), seguidos de un 26% con neoplasia digestiva (gástrica, pancreática, intestino grueso... que recibieron cirugía en la mayoría de los casos) y menos de un 10% en el resto de patologías. Respecto al servicio de hospitalización, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin hiponatremia, pero se observó un mayor porcentaje en los servicios de Cirugía General y Medicina Interna, respecto al resto. Al comparar el área de hospitalización quirúrgica y médica, el porcentaje de hiponatremia fue casi significativamente superior en los pacientes quirúrgicos frente a los médicos, 53,% vs 46,5 %.

En base a los diagnósticos principales de los pacientes con NP y el incremento de hiponatremia tras la administración de la NP (un incremento en el aporte de líquidos), es probable que sea frecuente una elevación no-osmótica de la AVP en muchos de ellos.

#### Comportamiento de la natremia e hiponatremia durante el periodo de hospitalización

De los 222 pacientes con NP, 108 (48,6%) presentaron hiponatremia sérica en algún momento del periodo de hospitalización. De ellos 63 (59%) pacientes la desarrollaron durante el ingreso. A diferencia de lo descrito por otros autores, el porcentaje de hiponatremia adquirida en el hospital es superior al del ingreso (34,35). El incremento de la hiponatremia adquirida en el hospital no puede atribuirse únicamente a la administración de NP, ya que un 44,4% la presentaron antes del inicio de la NP.

La frecuencia de hiponatremia al alta fue significativamente inferior a la del ingreso, 12 vs 20%. La distribución de la natremia por rangos fue similar al

ingreso y al alta, aunque al alta se observó un mayor porcentaje de pacientes con natremia  $> 140$  mmol/L y menor en los rangos de 130-135 y 125-130 mmol/L, que al ingreso. Una posible justificación a los datos previos, es la ausencia de factores de riesgo de hiponatremia asociados a la hospitalización, en el momento del alta (31,32).

Con respecto a la persistencia de hiponatremia durante el ingreso, no existe ninguna definición ni criterio sobre el número de natremias inferiores a 135 mmol/L necesarias para establecer la presencia de hiponatremia mantenida. En función del porcentaje de natremias  $< 135$  mmol/L que consideremos para definirla, la frecuencia de hiponatremia mantenida variará entre un 3% (75% de las natremias  $< 135$  mmol/L), un 16% (50% de las natremias  $< 135$  mmol/L) y 27% (25% de las natremias  $< 135$  mmol/L). Aunque con una única cifra de natremia inferior a 135-136 mmol/L ya se ha observado una mayor morbimortalidad en varios estudios (35,77,78), se desconoce el porcentaje de natremia  $< 135$  mmol/L en dichos pacientes. Sin embargo, se intuye que la ausencia de diagnóstico y tratamiento adecuados de la hiponatremia la mantiene en el tiempo.

### **5.5. Tercer objetivo secundario: Describir el papel de la la fórmula de NP y de otras variables (demográficas y clínicas) en el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP**

La hiponatremia es un trastorno de la regulación del balance del agua, producido en la mayoría de las veces por una ganancia neta de agua, y que no implica que haya una menor cantidad total de sodio corporal. Dicho incremento de agua corporal está asociado a la alteración de la hormona que controla el balance del agua, la ADH (3). En la mayoría de las ocasiones, la hiponatremia es debida a una secreción no osmótica de la ADH, es decir, la secreción de la ADH no se inhibe por descensos en la osmolalidad plasmática. Esa secreción no-osmótica de la ADH compromete la eliminación renal de agua libre, con la consecuente dilución del sodio plasmático (20). Entre las causas principales de secreción no-osmótica de la ADH se encuentran la hipovolemia (descenso del volumen circulante efectivo), estímulos no específicos (estrés, cirugía, dolor, náusea...) y el SIADH (8).

El SIADH es el responsable de la mayoría de las hiponatremias hospitalarias, y su frecuencia varía desde un 38% (124) a un 45,8% (149) de todas las hiponatremias. También está presente hasta en un 95% de las hiponatremias euvolémicas (123). En pacientes con NP e hiponatremia, también parece estar presente el SIADH. De tal manera que en un análisis prospectivo de 20 pacientes con NP e hiponatremia, en los que se estudió la hiponatremia (volemia clínica y datos analíticos), un 70% presentaron hiponatremia euvolémica. De ellos un 70% fueron SIADH, un 20% elevación fisiológica de la ADH por dolor y un 10% por Tiazida (130).

Para el desarrollo de la hiponatremia en pacientes con SIADH o con elevación fisiológica de la ADH ( náusea, dolor, estrés, cirugía...) es necesario el aporte de líquidos, bien mediante el consumo de agua o por administración de fluidos intravenosos. La cantidad de líquidos necesarios para producir hiponatremia,

es inversamente proporcional al grado de alteración en la excreción de agua libre y viceversa. Si la ingesta de líquidos es extremadamente alta, un discreto deterioro de la dilución urinaria (incremento de ADH o disminución de la excreción de solutos) puede ser suficiente para expandir el agua corporal y disminuir el sodio plasmático. A la inversa, si la capacidad de excreción de agua libre está muy disminuida (por ejemplo, osmolalidad urinaria de 1000 mOsmol/L), incluso un consumo mínimo de agua puede ser suficiente para causar hiponatremia (26).

En el presente estudio, fue más frecuente el desarrollo de hiponatremia con NP en pacientes con patología del aparato digestivo, así como en los pacientes ingresados en Cirugía. Entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP, no se encontraron diferencias significativas en la edad, el género, la comorbilidad y el IMC. Tampoco en el diagnóstico principal ni el servicio de hospitalización, a pesar de encontrarse un mayor porcentaje de desarrollo de hiponatremia en pacientes con patología del aparato digestivo (patología tumoral y no tumoral) y en aquellos hospitalizados en Cirugía.

Los pacientes quirúrgicos presentan más factores de riesgo para el desarrollo de hiponatremia euvolémica mediada por ADH. Entre ellos se encuentran: la náusea y el dolor post-quirúrgico (potentes estímulos de la secreción de ADH), y los fármacos derivados de la morfina utilizados en la anestesia y el control del dolor (estimulan la secreción de ADH). Pero la elevación de ADH no es suficiente para el desarrollo de hiponatremia euvolémica per se. Como se ha explicado previamente, es necesario un aporte de líquidos (40). En el presente estudio, hasta un 47,3 % de los pacientes con NP se encontraban hospitalizados en cirugía y un 29,3% presentaban neoplasia de origen digestivo. Los tumores gastrointestinales se encuentran entre una de las causas de SIADH neoplásico. A parte del SIADH, en los pacientes con neoplasia existen otros factores de riesgo de hiponatremia, entre ellos están: la quimioterapia (algunos fármacos estimulan la secreción de ADH, y otros



originan pérdidas renales de sodio o ambas cosas), tratamientos que inducen la náusea (quimioterapia, opiáceos...), la radioterapia abdominal (estimula la liberación de ADH), los vómitos (estimulan la liberación de ADH y además originan pérdidas gastrointestinales de sodio), el dolor y algunos fármacos para su control, como la carbamacepina y la morfina que estimulan la liberación de ADH (53,54). Los pacientes con patología no tumoral del aparato digestivo (pancreatitis aguda, obstrucción intestinal, pancreatitis aguda, diarreas...) también presentan factores de riesgo para el desarrollo de hiponatremia euvolémica mediada por ADH junto a la presencia de pérdidas digestivas de sodio que pueden exacerbar la natremia. En nuestra serie hasta un 42 % de los pacientes con NP presentaban patología general no tumoral del sistema digestivo.

Por lo tanto, el desarrollo de hiponatremia en los pacientes con NP probablemente esté relacionado con la presencia de una situación basal de antidiuresis, que ante el incremento del aporte de fluidos con la NP produce una dilución del sodio plasmático por la incapacidad de eliminación renal de agua libre.

El bajo aporte de sodio en la dieta no conlleva el desarrollo de hiponatremia salvo que existan: pérdidas renales o extra-renales de sodio, elevación de la ADH o una relación desproporcionada entre el aporte de soluto y líquido (5). En relación a lo anterior, tras excluir a los pacientes con alteración de función renal, entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP no se encontraron diferencias en el volumen, la cantidad de sodio, la osmolaridad de la fórmula y el total de osmoles aportados por la NP. Estos resultados apoyan que el desarrollo de hiponatremia se deba probablemente a una alteración basal del metabolismo del agua, que dificulta la eliminación de agua libre. El aporte de agua por la NP fue de 33,7 [27,4 - 40] ml/kg/día, acorde con el recomendado en las guías de práctica clínica (132). Por otra parte, el aporte de sodio fue de 50-60 mEq/día tanto en los que desarrollaron

hiponatremia como en los que no; un aporte bajo en comparación con el consumo recomendado para la población general (104 mEq/día) (150).

En los pacientes con NP y bajo aporte de sodio, en ausencia de pérdidas corporales de sodio o alteración de la ADH, es muy difícil que aparezca hiponatremia por una administración desproporcionada de líquido/soluto, debido al aporte de osmoles procedentes de la urea generada del metabolismo de las proteínas (10 g de proteínas generan 50 mmol de urea, 1 mmol de urea equivale a 1 mOsm). El aporte total de osmoles fue de 507 [507 - 625] mOsm/día, lo que significa que el riñón es capaz de eliminar hasta 10 litros de agua libre (1 litro por cada 50 mOsm) (5) y un aporte de fluidos por encima de dicha cifra originaría hiponatremia. Tal cantidad de fluido es difícil de superar entre el volumen de la NP y otros aportes extras de fluidos (diluciones por la medicación, sueros...).

## **5.6. Cuarto objetivo secundario: Describir el papel de la natremia, y la hiponatremia ya diagnosticada, en la estancia media, la mortalidad intrahospitalaria y el reingreso en pacientes con nutrición parenteral**

### Mortalidad

Sin duda alguna, existe una relación manifiesta entre hiponatremia y mortalidad (20,31,35,74–79,85–87,96,141). El incremento de mortalidad no sólo se produce en pacientes con hiponatremia grave, sino también en pacientes con hiponatremia leve. Incluso en dos estudios se ha observado una mayor mortalidad en pacientes con hiponatremia leve que en la grave, posiblemente por no ser la hiponatremia leve/moderada objeto de tratamiento, mientras que la hiponatremia grave lo suele ser (35,78). Descensos moderados de natremia (4-5 mmol/L) también se asocian a un mayor incremento de la mortalidad (85). La frecuencia de mortalidad en pacientes con hiponatremia varía desde un 29% a 19% en pacientes con natremias < 120-125 mmol/L (31,141) y de un 11,2% a un 3,4% en pacientes con natremias < 130-138 mmol/L (20,77). La diferencia de frecuencia de mortalidad entre los distintos estudios podría estar justificada por la ausencia de clasificación de la hiponatremia en aguda o crónica, por la heterogeneidad en la definición de la hiponatremia y de su grado de gravedad.

El motivo de la mayor mortalidad observada en la hiponatremia leve/moderada es tema de controversia. Unos justifican la mayor mortalidad en hiponatremia por efecto directo de la misma (31,35,74,77,79,96) y otros por la gravedad de la enfermedad de base, considerando la hiponatremia un marcador de severidad del proceso subyacente (35,75,76,78,141). Sin embargo, es posible que la propia hiponatremia contribuya a la disfunción orgánica y al agravamiento de la enfermedad crónica del paciente, ya que se relaciona con alteraciones metabólicas adversas, como son una respuesta inotrópica negativa, disminución de la glucogénesis hepática, aumento de la resistencia insulínica y alteración

del remodelamiento óseo (88,89). Esta última teoría podría explicar el papel de la hiponatremia como factor de riesgo independiente de mortalidad, según estudios recientes (86,87).

En nuestro estudio encontramos, que los pacientes con NP presentaron mayor mortalidad que los pacientes del grupo control. La frecuencia de mortalidad en los pacientes con NP fue significativamente superior a la del grupo control, 18,2% vs 6,1%. Este mayor incremento de mortalidad en los pacientes con NP fue independiente de la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson y la hiponatremia (OR 2,9 [IC 95%: 1,1–4,3]). La mayor mortalidad encontrada en los pacientes con NP probablemente esté justificada por la desnutrición, que asocia una mayor morbilidad. De tal manera que en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Brasil, se objetivó desnutrición (diagnosticada por el test de VGS) en un 34,2% de los 709 pacientes estudiados y la tasa de mortalidad fue significativamente superior en los pacientes malnutridos frente a los normonutridos, 12,4 % vs 4,7% (151). También a nivel nacional en un estudio multicéntrico con 1600 pacientes hospitalizados (estudio PREDyCES), la prevalencia de desnutrición fue de un 23,7% (diagnosticada por el test NRS-2002) y se objetivó un incremento significativo de la estancia media en los pacientes con desnutrición desarrollada durante el ingreso (152). En los pacientes con NP según los resultados del estudio prospectivo multicéntrico español, un 60,3% de los 605 pacientes con NP presentaron desnutrición diagnosticada por el test de VGS y un 18,4% diagnosticada por IMC. En los pacientes desnutridos (VGS) se objetivó un incremento significativo del riesgo de mortalidad ajustado por otras comorbilidades (OR 2,88 [IC 95%: 1,20–6,89]). El test de VGS como herramienta de valoración del estado nutricional, demostró ser mejor predictor de mortalidad que el NRS, el IMC y los parámetros bioquímicos (albúmina y prealbúmina) (153).

En el presente trabajo, a falta de disponer de la valoración nutricional por el test de VGS, se clasificó el estado nutricional por el IMC y por los parámetros bioquímicos recogidos en la herramienta de despistaje nutricional CONUT (linfocitos, albúmina, colesterol total). El CONUT identificó un 90% de pacientes con desnutrición, y clasificó a un 40% en el grupo de desnutrición severa. Estos datos pueden sobreestimar la frecuencia real de desnutrición debido a que uno de sus principales parámetros es la albúmina, la cual pierde valor como factor nutricional durante periodos de estrés o inflamación aguda, situaciones habituales en los pacientes hospitalizados (154). Según el IMC, la frecuencia de desnutrición fue de un 14,6%, discretamente inferior a la observada en el estudio multicéntrico español, quizás porque el punto de corte de IMC para clasificar la desnutrición en pacientes menores de 65 años utilizado en nuestro estudio fue más bajo, 18,5 frente a 20 del estudio español. Al carecer en nuestro estudio de una correcta valoración nutricional tanto en el grupo control como en el grupo con NP, no podemos atribuir el exceso de mortalidad de los pacientes con NP a la desnutrición. Sin embargo, consideramos que probablemente esté debido a la desnutrición.

La frecuencia de mortalidad en los pacientes con NP fue significativamente superior en aquellos con hiponatremia frente a los pacientes sin hiponatremia, 23,1% vs 12,3%. Entre los que presentaron hiponatremia, la frecuencia de mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con NP frente a los del grupo control, 24,4% vs 9,8% . Estas dos últimas cifras son mayores a las descritas por Waikar et al. (35) y Zilberberg (96) et al. en los pacientes con hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) de la población general hospitalaria, 5,4% y 5,9%, respectivamente. Por otra parte en el estudio de Zilberberg et al. (96), el índice de comorbilidad de Charlson fue de 1.3 +/-1.8 , inferior al de los pacientes con NP y del grupo control, 3 [2-5] y 2 [1-3] respectivamente. Por lo tanto, la elevada comorbilidad de los pacientes de nuestro estudio podría justificar la mayor mortalidad (tanto del grupo con NP como del grupo control), respecto a la descrita en los estudios de población general hospitalaria.

Los pacientes con NP que presentaron hiponatremia sostenida, entendida como 75% de valores de natremia inferiores a 135 mmol/L, presentaron una mayor mortalidad que aquellos sin hiponatremia sostenida. La gran mayoría de los trabajos realizados para conocer la relación entre mortalidad e hiponatremia, la estudian en función de una única cifra de natremia diagnóstica de hiponatremia y en ocasiones tienen en cuenta el grado de severidad de la hiponatremia, establecido por dicha cifra. Aunque en los pacientes con NP del presente estudio, la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con hiponatremia (natremia <135 mmol/L determinada en cualquier momento del ingreso), decidimos analizar la relación entre la mortalidad y todas las natremias recogidas: al ingreso, la previa al inicio de la NP, todas las natremias determinadas durante la administración de la NP, la natremia en las primeras 72 horas tras su retirada, y la natremia al alta. Como hallazgo de interés observamos que en los pacientes fallecidos los percentiles 25, 50 y 75 de todas sus natremias eran inferiores a los de los pacientes no fallecidos, aunque sólo se alcanzó la significación estadística en el percentil 75. En el análisis de regresión logística tras ajustar por edad, sexo, índice de Charlson e IMC; sólo en los pacientes con NP que presentaron hiponatremia sostenida durante el ingreso, la mortalidad fue significativamente mayor (OR 7,38 [IC 95%: 1,07-50,78]). Esta asociación podría haber sido mayor, si el análisis se hubiese realizado con las natremias corregidas por proteínas totales (natremia real, cuando se utiliza el método indirecto en hipoproteinemia) (113), pero al no disponer de las mismas durante todo el ingreso se decidió utilizar la natremia sérica. Por otra parte, la asociación podría haber sido menor si el diagnóstico de desnutrición se hubiese realizado correctamente con la VGS, considerada como la mejor herramienta de valoración nutricional para predecir mortalidad (153).

El presente trabajo no ha clarificado si la hiponatremia fue la causa directa de mortalidad o simplemente fue un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente. En principio, la mortalidad se atribuye a la propia hiponatremia

cuando ésta es grave (natremia < 120–125 mmol/L), ya que su corrección disminuye en 1/3 la mortalidad (31). En los pacientes con NP apenas se objetivó hiponatremia grave, pero sí hiponatremia sostenida durante todo el ingreso. Por lo tanto, sugerimos que el mayor incremento de mortalidad asociado de forma independiente a la hiponatremia sostenida, podría estar justificado por la contribución de la propia hiponatremia al agravamiento de la enfermedad de base y a la disfunción orgánica, a través de algunas alteraciones metabólicas adversas con las que se ha relacionado (88,89).

### Estancia Media

Los pacientes con hiponatremia presentan mayor estancia hospitalaria que los pacientes normonatrélicos (77,86,87,96–98). Según Zilbeberg M et al, la hiponatremia se asocia significativamente a un incremento de 1 día más de hospitalización al ajustar por otros factores de confusión (96). Wald et al, utilizando un punto de corte superior de natremia (138 mmol/L) para definir la hiponatremia, también encontraron una mayor estancia media en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrélicos tras ajustar por edad, sexo e índice de Charlson 1,64 (IC 95%: 1,60-1,68). Además observaron, que a medida que empeoraba la natremia se incrementaba la estancia media, con una OR ajustada de 3,46 (IC 95%: 3,01-3,98) para natremias inferiores a 127 mmol/L (77). Sin embargo los datos anteriores no fueron corroborados por Callahan MA et al, que no encontraron mayor estancia media en los pacientes con mayor grado de hiponatremia (98). Tzoulis P et al. en su estudio de casos-control apareado también observó una mayor estancia media en los pacientes con hiponatremia al ingreso vs los eunatrélicos, 12 vs 8 días respectivamente ( $p < 0,01$ ) (87).

En el presente estudio los pacientes con NP e hiponatremia presentaron mayor estancia media que los pacientes sin hiponatremia. La estancia media en los pacientes con hiponatremia fue significativamente superior a los pacientes con

eunatremia 33 [23,5-46,7] vs 23,5 [15,7-32,2] días. También en el grupo control la estancia media fue significativamente superior en los pacientes con hiponatremia frente a los normonatrélicos, 14 [9-31] vs 8 [4-13]. La estancia media encontrada tanto en los pacientes con NP como los pacientes del grupo control fue superior a la descrita en población general hospitalaria tanto en hiponatremia como en normonatremia, donde osciló entre 12-8 días y de 5-7 días, respectivamente (86,96,97). La estancia media del grupo de NP fue significativamente superior a la del grupo control, tanto en pacientes con hiponatremia como en los pacientes sin hiponatremia. La mayor estancia media observada en los pacientes con NP respecto a los controles y a la población general hospitalaria, podría justificarse por el mayor índice de comorbilidad de Charlson que presentan estos pacientes y probablemente por la comorbilidad asociada a la desnutrición.

Los pacientes con NP y sin hiponatremia durante todo el ingreso presentaron una estancia media menor que aquellos con NP e hiponatremia. Al analizar la estancia media en función de todas las determinaciones de natremia durante el ingreso, se observó que en los pacientes con estancia media inferior a 30 días el mínimo y los percentiles 25 y 50 de todas sus natremias eran significativamente superiores al de los pacientes con estancia media mayor de 30 días. Los pacientes en los que su mínimo de natremia fue superior a 135 mmol/L (aquellos sin hiponatremia durante el ingreso) la frecuencia de presentar una estancia media menor a 30 días fue significativamente superior a los pacientes con mínimo de natremia menor de 135 mmol/L. Así mismo, aquellos pacientes con el 25 y 50% de sus natremias superiores a 135 mmol/L también presentaron una frecuencia significativamente superior de estancia media menor a 30 días, con respecto aquellos con el 25 y 50% de todas sus natremias inferiores a 135 mmol/L. En el análisis de regresión logística tras ajustar por edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson e IMC, se objetivó que aquellos pacientes sin ningún episodio de hiponatremia durante el ingreso presentaron con mayor frecuencia una estancia media inferior a 30 días (OR



3,89 [IC 95%: 2,11-7,18]). A diferencia de los resultados encontrados en mortalidad, la presencia de una única cifra diagnóstica de hiponatremia, implicaría una mayor estancia media sin necesidad que sea mantenida en el tiempo. Estos datos son acordes con los descritos en los estudios previamente citados.

El tratamiento específico de la hiponatremia puede reducir la estancia media hospitalaria, como se ha demostrado en pacientes con hiponatremia asociada a SIADH (155). El presente trabajo al tratarse de un estudio sin intervención no ha podido comprobarse el hecho anterior.

### Reingresos

Algunos autores han observado una mayor frecuencia de reingreso en los pacientes con hiponatremia durante el periodo de hospitalización (97,99). Amin et al, en su estudio de casos-control apareados en pacientes con insuficiencia cardíaca, encontró un riesgo de reingreso en los primeros 30 días tras el alta de un 15% superior en los pacientes con hiponatremia frente aquellos sin hiponatremia, ajustado por factores de confusión ( $p < 0,001$ ) (97). En un estudio muy similar al anterior realizado en otro centro, también la probabilidad de reingreso en pacientes con hiponatremia fue mayor que los pacientes con eunatremia, tras ajustar por factores de confusión (OR 4,76 [IC 95%: 4,31-5,26]) (99).

En el presente estudio se observó un porcentaje discretamente mayor de hiponatremia en los pacientes que reingresaron frente a los que no reingresaron. De los 183 pacientes con NP que se fueron de alta, 77 (42,1%) pacientes reingresaron en los primeros 6 meses post - alta; de ellos 46 (59,7%) presentaron un sólo reingreso y el resto más de uno. El porcentaje de pacientes con hiponatremia al alta fue discretamente superior en los pacientes que reingresaron frente a los que no reingresaron, 14 vs 9% respectivamente,

aunque sin alcanzar la significación estadística. Al ajustar por sexo, edad, índice de comorbilidad de Charlson e IMC, no se observó asociación entre la hiponatremia al alta y el reingreso posterior (OR 1,59 [IC 95% : 0,60-4,17]). Tampoco se encontró asociación entre la hiponatremia al alta y los pacientes con más de un reingreso, respecto a los que reingresaron sólo una vez (OR 2,34 [IC 95%: 0,85-6,4]). La discordancia de estos datos con los estudios previamente citados, donde se objetiva relación entre la hiponatremia y el reingreso posterior, podría estar justificada por la diferencia en el tipo de paciente y en el tiempo de reingreso. A pesar de ello, es difícil poder establecer dicha relación sin conocer la presencia de hiponatremia y otras comorbilidades a nivel ambulatorio, tanto en pacientes que reingresan como en los que no.



## **6 Conclusiones**



1. En los pacientes con nutrición parenteral (NP) la hiponatremia fue dos veces más frecuente que en los controles, independientemente de la edad, el sexo y el índice de comorbilidad de Charlson.
2. En los pacientes con NP la hipoproteinemia fue frecuente y la corrección de natremia sérica por proteínas totales evitó infradiagnosticar a un 38% de pacientes con hiponatremia y sobreestimar la cifra real de natremia en 3,5 mmol/L.
3. La hiponatremia en los pacientes con NP fue fundamentalmente adquirida durante el ingreso, con una frecuencia discretamente mayor tras inicio de la NP.
4. La aparición de hiponatremia tras el inicio de la NP fue independiente de la edad, el sexo, el índice de Charlson, el IMC y del diagnóstico principal. En los pacientes con la función renal preservada, el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP fue independiente de la composición de la fórmula de NP, incluyendo la cantidad de sodio y proteínas administrados.
5. Los pacientes con NP presentaron tres veces más mortalidad que los controles independientemente de la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson y de la hiponatremia.
6. En los pacientes con NP la hiponatremia mantenida, entendida como el 75% de todas las natremias inferiores a 135 mmol/L, se asoció significativamente a una mayor probabilidad de mortalidad independientemente de la edad, el sexo, el índice de Charlson y el IMC.
7. La ausencia de hiponatremia durante el ingreso se asoció de forma significativa a una estancia media inferior o igual 30 días, independientemente de la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson y el IMC.



## **7 Consideraciones finales**





El presente trabajo, al tratarse de un estudio retrospectivo, presenta algunas limitaciones propias de este tipo de estudios y a pesar de ello nos ha permitido desvelar algunos hallazgos de interés. Entre ellos, detectar la mayor frecuencia de hiponatremia en los pacientes con NP frente a pacientes de similares características sin dicho soporte nutricional. De igual forma, el alto porcentaje de pacientes que desarrollaron hiponatremia tras el inicio de NP es significativo. Este hecho es especialmente relevante durante los primeros días tras su inicio.

Al no disponer en la historia clínica del paciente de los factores de riesgo asociados al desarrollo de hiponatremia (náuseas, vómitos, dolor, pérdidas de fluidos...), estado de la volemia del paciente y estudio analítico básico de hiponatremia, no puede establecerse correctamente la etiología de la misma. No obstante, con los resultados obtenidos, se intuye que el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP sería más frecuente en pacientes en situación de antidiuresis que ante el incremento del aporte de líquidos por la NP se produce una dilución del sodio plasmático.

La ausencia de cambios protocolizados de la fórmula de NP en base a la aparición de hiponatremia impidió analizar la variación de la natremia en respuesta a los mismos. A pesar de ello se observó una frecuencia similar de cifras de natremias  $< 135$  mmol/L en cada uno de los intervalos de duración de la NP, siendo mayor el porcentaje de hiponatremia previa. Esta persistencia de hiponatremia pone de manifiesto la necesidad de un diagnóstico correcto de la misma y en función del resultado elegir el tratamiento más adecuado.

Aunque no se disponía de la cantidad de sodio y volumen aportados por la sueroterapia extra a la NP, el desarrollo de hiponatremia tras el inicio de la NP fue independiente del sodio y volumen aportados por la NP. El aporte de sodio por las fórmulas comerciales de NP fue menor que las necesidades recomendadas por las guías de práctica clínica. Aun así el bajo aporte de sodio

probablemente no está implicado en desarrollo de hiponatremia en los pacientes con función renal preservada y ausencia de pérdidas corporales de sodio y/o elevación de la ADH.

En los pacientes con NP la ausencia de una valoración nutricional adecuada, de la natremia sérica corregida por proteínas totales durante todo el ingreso y de la recogida de otras complicaciones de la NP (metabólicas y mecánicas) no permite analizar con contundencia la influencia de la hiponatremia en la mortalidad y en la estancia media. Sin embargo, se pudo observar en los pacientes con hiponatremia mantenida un mayor incremento de la mortalidad y una estancia media inferior o igual a 30 días, independientemente de la edad, el sexo, el índice de Charlson y el IMC.

En los pacientes con NP la ausencia de determinación ambulatoria de la natremia tras el alta, sobre todo en aquellos con hiponatremia en el momento del alta, no permitió estudiar la influencia de la hiponatremia al alta en el reingreso posterior.

## **8. Bibliografía**



1. Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-Associated Abnormalities of Water Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):349–70.
2. Guyton AC and Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 12th ed. S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2011.
3. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):471–503.
4. Alcázar A, Tejedor A, Quereda A. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. *Nefrología*. 2011;2(6):3–14.
5. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol*. 19:1076–18.
6. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. *Fluid, Electrolyte, and Acid-base Physiology. A problem-based approach*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. 314-63 p.
7. Adroque HJ, Macias EN. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581–9.
8. Laycock JF. Perspectives on vasopressin [Internet]. London; Hackensack, NJ: Imperial College Press ; Distributed by World Scientific; 2010 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10422286>
9. Kovács KJ, Földes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci*. 2000;20(10):3843–52.
10. Aguilera G, Liu Y. The Molecular Physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33:67–84.
11. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Larsen. *Williams tratado de Endocrinología*. 11ª Edición. Elsevier Saunders; 2009.
12. Roberts M, Robinson A, Hoffman G et al. Vasopressin transport regulation is coupled to the synthesis rate. *Neuroendocrinology*. 1991;53(4):416–22.
13. Lederis K, Jayasena K. Storage of neurohypophysial hormones and the mechanism for their release. *Pharmacology of the Endocrine System and Related Drugs*. IN Heller, Pickering, eds. London: Pergamon; 1970. 111-154 p.
14. Zingg H, Lefebvre D, Almazan G. Regulation of vasopressin gene expression in rat hypothalamic neurons. Response to osmotic stimulation. *J Biol Chem*. 1986;261(28):12956–9.

15. Bourque CW, Oliet SH. Osmoreceptors in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:601–19.
16. Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, Gainer. Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophyseal system. *Physiol Rev.* 2001;81:1197–267.
17. Nielsen S, Frøe J, Knepper MA. Renal aquaporins: key roles in water balance and water balance disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7(5):509–16.
18. Robertson, G.L. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med.* 2006;119(7):S36–42.
19. Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:55–88.
20. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985;102.
21. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:333–85.
22. Zhang Z & Bourque CW. Amplification of transducer gain by angiotensin II-mediated enhancement of cortical actin density in osmosensory neurons. 2008;28:9536–44.
23. Robertson GL & Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:613–20.
24. Rowe JW, Shelton RL & Helderman JH. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int.* 1979;16:729–35.
25. Fenske WK, Christ-Crain M, Horning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M, et al. A Copeptin-Based Classification of the Osmoregulatory Defects in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct 1;25(10):2376–83.
26. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* 1953;32:868–78.
27. Manoogian C, Pandian M, Ehrlich L, Fisher D, Horton R. Plasma atrial natriuretic hormone levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;67:571–5.
28. Fichman MP, Michelakis AM, Horton R. Regulation of aldosterone secretion in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:136–44.

29. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia Revisited: Translating Physiology to Practice. *Nephron Physiol.* 2008;108(3):p46–59.
30. Upadhyay A, Jaber BL, Macias NE. Incidence and prevalence of hiponatremia. *Am J Med.* 2006;119:S30–5.
31. Hoorn EJ, J L, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:70–6.
32. Owen JA, Campbell DG. A comparison of plasma electrolyte and urea values in healthy persons and in hospital patients. *Clin Chim Acta.* 1968;22:611–8.
33. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol.* 1984;22:72–6.
34. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337:169–72.
35. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122:857–65.
36. De Vita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol.* 1990;34:163–6.
37. Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, Madani N, Abidi K, Zekraoui A. Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *Rev Ned Interne.* 2003;24:224–9.
38. Cheung HM, kluge R, Schrier RW., Anderson RJ. Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Intern Med.* 1986;146:333–6.
39. Moritz MLAJ. Risk factors for death or neurologic impairment from hyponatremic encephalopathy in children in the new millennium. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:38A.
40. Tejedor A, Alexandru S, Tejedor Bravo M. Hiponatremia postquirúrgica. *Nefrología.* 2011;2(6):35–47.
41. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO, Pazo V, Wright A, Bates DW. Preoperative Hyponatremia and Perioperative Complications. *Arch Intern Med.* 2012;10:E1–8.
42. Miller M, Morley JE, Rubisntein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1410–3.
43. Grikinienó J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism an hyponatremia as an adverse drug effect. *Med Kaunas.* 2004;40(10):935–42.



44. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AL. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstrual women. *Ann Intern Med.* 1992;117:891–7.
45. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;95:2B – 7.
46. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1998–2005.
47. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical Course of Patients With Hyponatremia and Decompensated Systolic Heart Failure and the Effect of Vasopressin Receptor Antagonism With Tolvaptan. *J Card Fail.* 2013 Jun;19(6):390–7.
48. Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macías M, Martín Herrera L, Girón- González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323–8.
49. Jong Hoon Kim, June Sung Lee, Seuk Hyun Lee, Won Ki Bae, NamHoon Kim, Kyung-Ah Kim. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2009;24:106–12.
50. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, Schlossberg D. *Streptococcus pneumoniae* bacteriemia in a community hospital. *Chest.* 1998;113:387–90.
51. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax.* 2000;55:219–23.
52. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med.* 1993;94:169–74.
53. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):222–8.
54. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 1999;8:192–7.
55. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:1495–9.
56. Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *Am J Nephrol.* 1996;16:349–51.

57. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65:925–36.
58. Sherlock M, O’Sullivan, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid hemorrhage. *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:250–4.
59. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F , et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009;85:171–5.
60. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. 1985;17:137–40.
61. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50:749–56.
62. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1990;27:106–8.
63. Agha A, Sherlock M, Phillips J. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:371–7.
64. Moro N, Katayama Y, Iragashi T, Mori T , Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol*. 2007;68:387–93.
65. Brouwer MC, Van de Beek D, Heckenberg SGB. Hyponatremia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Q J Med*. 2007;100:37–40.
66. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neuroscience*. 2010;17:1114–8.
67. Holland NR, Power C, Mathews VP, Glass JD, Forman M, McArthur JC, et al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology*. 1994;44:507–14.
68. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*. 2005;65:1976–8.
69. Liamis G, Millionis H, Elisaf M. A review of drugs-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:144–53.

70. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 1997;17:348–52.
71. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatremia: a systematic review of the published evidence. *Drug*. 2010;33:101–14.
72. Lenhard T, Kulkens S. Cerebral salt-wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol*. 2007;64:122–5.
73. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild Hyponatremia Carries a Poor Prognosis in Community Subjects. *Am J Med*. 2009 Jul;122(7):679–86.
74. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(5):335.
75. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM*. 2006;99:505.
76. Gill GV, Huda MSB, Wile D, Boyd A, Skagen K, Watson ID, et al. Characteristics and outcome of severe hyponatremia- a case control study. *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:246–9.
77. Wald R, Jaber BL, Price LL. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:294–302.
78. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and Serum Sodium: Do Patients Die from or with Hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:960–5.
79. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med*. 1986;314:1529–35.
80. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 1997;102:67–77.
81. Laureano R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997;126:57–62.
82. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann T, Mandrekar J, Rabinstein A. Clinical and Radiologic Correlations of Central Pontine Myelinolysis Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1063–7.

83. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4:1522–30.
84. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008;70:1023–9.
85. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate Hyponatremia Is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. Alisi A, editor. *PLoS ONE*. 2013 Dec 18;8(12):e80451.
86. Balling L, Gustafsson F, Goetze JP, Dalsgaard M, Nielsen H, Boesgaard S, et al. Hyponatremia at Hospital Admission is a Predictor of Overall Mortality. *Intern Med J*. 2014;n/a – n/a.
87. Tzoulis P, Bagkeris E, Bouloux P-M. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Sep;81(3):401–7.
88. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: How Innocent is the Bystander? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May 1;6(5):951–3.
89. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:139–49.
90. Verbalis, J.G., Barsony, J., Sugimura, Y. et al. Hyponatremia- induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010;25:554–63.
91. Chassin, C., Hornef, M.W., Bens, M. et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med*. 2007;204:2837–52.
92. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 1999;159:1437–44.
93. Movafagh, S., Cleemann, L. & Morad, M. Regulation of cardiac Ca(2+) channel by extracellular Na(+). *Cell Calcium*. 2011;49:162–73.
94. Barsony, J., Manigrasso, M.B., Xu, Q. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age Dordr Neth*. 2013;35:271–88.
95. Schrier, R.W., Sharma, S. & Shchekochikhin, D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:37–50.
96. Zilberberg M, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones A, Colby C, Shorr AF. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1601–8.

97. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, Friend K, Lin J, Belk K et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. *J Hosp Med*. 2012;7:634–9.
98. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2009;121:186–91.
99. Deitelzweig S, Amin A, Christian R, Friend K, Lin J, Lowe TJ. Healthcare burden associated with hyponatremia among patients hospitalized for heart failure in the US. *J Med Econ*. 2013;13:1–6.
100. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical cost of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:764–70.
101. Arieff AI, Llach F & Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:121–9.
102. Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Seminars in Nephrology*. 1998;18:3–19.
103. Ayus JC, Armstrong D & Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: Effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. *Kidney Int*. 2006;1319–25.
104. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU & Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.
105. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ & Lechleitner M. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology*. 2012;58:430–40.
106. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, de Miguel P. Hyponatremia in the older patients. A clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol*. 2014;25:1–22.
107. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, Pols HA et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8).
108. Tolouian R1, Alhamad T, Farazmand M & Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*. 25(5):789–93.
109. Hillier A, Abbot R, Barrett B. Hyponatremia: Evaluating the Correction Factor for Hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399–403.

110. Dimeski G, Barnett RJ, others. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. 2005 [cited 2015 Jan 31]; Available from: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=519233044885156;res=IELH> EA
111. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: Estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):326.e9–326.e16.
112. Chow E, Fox N, Gama R. The effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci*. 2008;65:128–31.
113. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious Electrolyte Disorders: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):50–7.
114. Verbalis J. Whole-Body Volume Regulation and escape from Antidiuresis. *Am J Med*. 2006;7(A):S21–9.
115. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Korzeliuss C, Schrier R, Sterns R et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *American J Med*. 2013;126:S1–42.
116. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar. *Nefrol Madr*. 2014;34(4):439–50.
117. Sands J, Layton H. The Physiology of Urine Concentration: an update. *Seminars in Nephrology*. 2009;29:178–95.
118. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(2):459–81.
119. Hwang KS, Kim G-H. Thiazide-Induced Hyponatremia. *Electrolytes Blood Press*. 2010;8(1):51.
120. Chinitz A, Turner FL. The association of primary hypothyroidism and inappropriate secretion of the antidiuretic hormone. *Arch Intern Med*. 1965;116:871–4.
121. Suzuki H, Kawasaki M, Ohnishi H, Otsubo H, Ohbuchi T, Katoh A et al. Exaggerated response of a vasopressin-enhanced green fluorescent protein transgene to nociceptive stimulation in the rat. *J Neurosci*. 29(42):13184–9.
122. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42:790–806.

123. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo III JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Feb 11 [cited 2015 Mar 5]; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ki.2015.4>
124. Decaux G. Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic? *Am J Med*. 2006 Jul;119(7):S79–82.
125. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W & Goldfarb S. The Urine/Plasma Electrolyte Ratio: A Predictive Guide to Water Restriction. *Am J Med Sci*. 2000;319(4):240–4.
126. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, Mirski MA, Geocadin RG & Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008;70:1023–9.
127. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2099–112.
128. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Ruíz Gracia T, de Miguel Novoa MP, Molino González A, Díaz Pérez JA et al. Manejo diagnóstico y terapéutico de la hiponatremia (HN) por el Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) por el Servicio de Endocrinología y Nutrición (EN) del Hospital Clínico San Carlos. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(Especial Congreso SEEN 2013):32.
129. Whitmire SJ. Nutrition-Focused Evaluation and Management of Dysnatremias. *Nutr Clin Pract*. 2008 Apr 1;23(2):108–21.
130. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Fernández Capel F, Ruiz Gracia T, Martín Matía P, Rubio Herrera MA et al. Diagnosis and Management of Patients presenting Hyponatremia while receiving parenteral nutrition. *Endocr Abstr Th Eur Congr Endocrinol*. 2013;32:Abstrac nº457.
131. Requejo Salinas H & Leon Sanz M. Pautas de prescripción en Nutrición Parenteral. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(2):54–60.
132. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:255–9.
133. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):387–400.
134. Gil M J, Franch G & Guirao X. Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction. *Nutrition*. 1997;13:26–31.

135. Sterns RH, Silver SM. Salt and water: read the package insert. *QJM*. 2003 Aug 1;96(8):549–52.
136. Shafiee MAS, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin M. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM*. 2003 Aug 1;96(8):601–10.
137. Gomis Muñoz P. Tratado de Nutrición. Acción Médica; 2006. 173-204 p.
138. Pertkiewicz M, Dudrick SJ. Basics in Clinical Nutrition. 3rd edition. Prague: Publishing House Galen; 2004. 233-246.
139. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:1–32.
140. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casario A, et al. Parenteral Nutrition–Associated Hyperglycemia in Non–Critically Ill Inpatients Increases the Risk of In-Hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care*. 2013;36(5):1061–6.
141. Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. *QJM*. 1995;88:905–9.
142. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y & Steiger E. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr*. 2006;30:202–8.
143. Martínez Álvarez JR, Villarino Marín AL, Polanco Allué I, Iglesias Rosado C, Gil Gregorio P, Ramos Cordero P, et al. Recomendaciones de bebida e hidratación para la población española. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2008;28:3–19.
144. Fernández López MT1, López Otero MJ, Alvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Refeeding syndrome. *Fam Hosp*. 2009;33:183–93.
145. Crook M. Clinical chemistry and metabolic medicine. 7th ed. London: Hodder Arnold; 2006. p. p. 280–300.
146. Crook MA. Hypoalbuminemia: The importance of correct interpretation. *Nutrition*. 2009 Oct;25(10):1004–5.
147. Smith G, Weidel SE, Fleck A. Albumin catabolic rate and protein– energy depletion. *Nutrition*. 1994;335–41.
148. Bissram M, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. *Intern Med J*. 2007 Mar;37(3):149–55.



149. Cuesta M, Gupta S, Yunus S, Tormey W, Thompson C. Análisis prospectivo de las etiologías implicadas en el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) en un hospital terciario de Dublin, Irlanda. 57º Congr Soc Esp Endocrino. 2015 May;Poster N° 178.
150. U.S. Department of Health and Human Services, U.S., Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans. Available Http Www Health Govdietaryguidelinesdga2005documentpdfDGA2005 Pdf 2005. 2005;
151. Isabel T. D. Correia M. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):235–9.
152. Álvarez Hernández J, Planas Vilá M, León Sanz M, García de Lorenzo y Mateos A, Celaya S, García Lorda P, et al. Prevalence and costs of multinutrition in hospitalized patients; the PREDyCES study. 2012 [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://dspace.uvic.cat/handle/10854/2172>
153. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. The Subjective Global Assessment Predicts In-Hospital Mortality Better than Other Nutrition-Related Risk Indexes in Noncritically Ill Inpatients Who Receive Total Parenteral Nutrition in Spain (Prospective Multicenter Study). J Acad Nutr Diet. 2013 Sep;113(9):1209–18.
154. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg. 237:319–34.
155. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate Antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. Hosp Pr Minneap. 2012;40(1):7–14.

## **9. Anexo**



# ANEXO 1. Hoja de recogida de datos del seguimiento de la nutrición parenteral (Pagina 1)



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

U. NUTRICION CLINICA Y DIETETICA

NHC:

NOMBRE:

CAMA:

SERVICIO:

## NUTRICION PARENTERAL

DIAGNOSTICO:

ALERGIAS:

EDAD:

PESO:

TALLA:

P. IDEAL:

P. AJUSTADO:

FECHA								
PESO								
BEE								
VCT								
PROT								
g/kg								
N <sub>2</sub>								
CHO								
mg/kg/m								
GRS								
g/kg								
TIPO NP								
SALINO								
KCAL								
Knoprt								
k/gN <sub>2</sub>								
KCAL/KG								
VOL								
Na								
Cl								
K								
P								
Mg								
Ca								
Acet								
Insul								
Otros								

0 DIAG.	1 MOTIV.	2 EN. CO.	3 TIPO C.	4 VIA	5 COMP.	6 RESOL.	7 RET. Ct.	DIAS N.	DIAS Ct.

**ANEXO 1.** Hoja de recogida de datos del seguimiento de la nutrición parenteral  
(Pagina 2)

Fechas						
PARÁMETRO						
Leucocitos (4-10)						
Linfocitos (1000-3500)						
Hb H (14-17.5); M(12-16) g/dl						
Hto. H (40-54); M (36-47) g/dl						
Plaquetas (150000-450000)						
PCR ultra (0,01-0,3) n (0,1-0,5)						
Ferritina (30-350 µg/dl)						
Hierro (60-160 µg/ dl)						
Transferrina (200-340 mg/dl)						
Ác fólico (2.33-20 ng/ml)						
B12 (120-514 pg/ml)						
% PT (70-130 %)						
INR (0,8-1,2)						
Proteínas tot. (6.5-8.5 g/dl)						
Albúmina (3.5 -5 g/dl)						
<b>Prealbúmina (22-42 mg/dl)</b>						
Glucosa (mg/dl)						
Urea (15-50 mg/dl)						
Creatinina (0,1-1,35 mg/dl)						
Ác. Úrico (3,5-7 mg/dl)						
CO3H- (23-27 mEq/l)						
Sodio (135-145 mmol/l)						
Potasio (3.4-5.5 mmol/l)						
Cloro (95-112 mmol/l)						
GPT-ALT (5-40 U/ l)						
GOT-AST (5-40 U/ l)						
GGT (1-55 U/l)						
Fosfat. Alcal. (30-120 U/l)						
Bilirrubina tot (0.2-1.2 mg/dl)						
Colesterol (140-200 mg/dl)						
Triglicéridos (1-150 mg/dl)						
Calcio (8,5 – 10.5 mg/ dl)						
Fósforo (2.5 -4.5 mg/ dl)						
Magnesio (1.7-2.6 mg/dl)						
PTH i (16-87 pg/ml)						
24OHD (6,3-46,4 ng/ml)						
Cu (70 -140 µg/ dl)						
Se (60-120 µg/ l)						
Zn (60-150 µg/ dl)						
OTROS						
Urea orina 24 h						
Creatinina orina 24 h						
Volumen orina 24 h						
Balance Nitrogenado						

## ANEXO 2. Índice de comorbilidad de Charlson

## Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldenström y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Ad

antada de Charlson et al. *J Chron Dis* 1987

**ANEXO 3.** Valoración de malnutrición por grado de CONUT

<i>Parameter</i>	<i>Undernutrition Degree</i>			
	<i>Normal</i>	<i>Light</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
Total Lymphocytes/ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Score	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Screening Total Score	<b>0 - 1</b>	<b>2 - 4</b>	<b>5 - 8</b>	<b>9 - 12</b>

*Adaptada de Ulibarri I. Nutrición Hospitalaria 2005.*